

ACTUALITES PHARMACUETIQUES



Volume 55, Issue 557, Supplement, Pages 1-64
(June 2016)

LEMONDEDESPHARMACIENS

LEMONDEDESPHARMACIENS

#LemondedesPharm

actualités pharmaceutiques

La timide apparition des antidotes des anticoagulants oraux directs


© F. Couic-Marinier

Françoise COUIC-MARINIER
Docteur en pharmacie

5 rue Aristide-Maillol,
87350 Panazol, France

Adresse e-mail :
marinier.francoise@wanadoo.fr
(F. Couic-Marinier).

Les anticoagulants oraux directs (AOD), anciennement appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO), font beaucoup parler d'eux et couler beaucoup d'encre depuis leur sortie en 2008. Et ils suscitent des avis bien tranchés.

Pour les clients de l'officine, leur mise à disposition a constitué une grande avancée car les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique contrairement aux médicaments antivitamines K (AVK). Du côté des professionnels de santé et en particulier des pharmaciens d'officine que nous sommes, la situation est toute autre. Il n'existe aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation que produisent ces molécules. La surveillance de la fonction rénale doit donc être accrue lors de leur utilisation. De ce fait, nous tremblons à chaque fois ou presque que nous délivrons une boîte, en sachant que nous n'avons pas d'antidote pour contrecarrer les effets anticoagulants de ces AOD.

L'annonce de l'arrivée sur le marché de l'idarucizumab (Praxbind®) a donc constitué tout d'abord une bonne nouvelle. Mais ce soulagement fut malheureusement de courte durée : ce médicament est, comme son nom l'indique, l'antidote du seul dabigatran (Pradaxa®). Il ne révolutionne donc pas le monde médical, d'autant que des trois molécules actuellement d'AOD disponibles, le dabigatran n'est pas la plus prescrite. De plus, Pradaxa® a, comme l'apixaban (Eliquis®), une demi-vie plus courte que celle du rivaroxaban (Xarelto®), ce qui oblige à respecter deux prises quotidiennes au lieu d'une. Disposer de son antidote est donc important, mais les risques d'hémorragie sont de toute façon moindres avec ce médicament qu'avec le rivaroxaban.

Finalement il ne nous reste plus qu'à attendre patiemment l'arrivée des antidotes de l'apixaban et surtout du rivaroxaban. Reste que cette mise à disposition constitue un espoir et un moyen de rassurer, au comptoir, les quelques clients inquiets qui, grâce à leur volonté de tout connaître sur leur traitement *via* internet, avaient compris que l'absence d'antidote pour cette nouvelle famille d'anticoagulants représentait un risque. Cela prouve aussi qu'il est possible de mettre au point des antidotes pour cette classe thérapeutique, ce qui est très rassurant. Comme quoi tout finit par arriver à qui sait attendre.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.05.001

actualités pharmaceutiques



Édité par Elsevier Masson SAS Société par actions simplifiéeà associé unique, au capital social de 47 275 384 euros • RCS Nanterre 542 037 031
Siège social : 62, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux • Actionnaire unique : Elsevier Holding France SAS • Standard : 01 71 16 55 00 • Tél. : composer le 01 71 16 suivi des quatre chiffres de votre correspondant

Président et directeur de la publication
Daniel Rodriguez

Directrice des revues professionnelles
Yasmina Ouharzoune
> y.ouharzoune@elsevier.com

Rédactrice en chef
Elisa Derrien [54 51]
> e.derrien@elsevier.com

Première secrétaire de rédaction
Marie Rainjard [50 42]
> m.rainjard@elsevier.com

Secrétaire de rédaction
Servane Olry [50 48]
> s.olry@elsevier.com

Assistante de la rédaction
Virginie Riou [54 53]
> v.riou@elsevier.com
Fax : 01 71 16 51 59 / 51 81
E-mail : actupharm@elsevier.com

Responsable de production éditoriale
Sophie Levert [54 58]
> s.levert@elsevier.com

Publicité
Nicolas Zarjevski
> n.zarjevski@elsevier.com
Tél. : 01 71 16 51 38
Fax : 01 71 16 51 51

Coordination trafic publicité
Brigitte Delort [53 01]
> b.delort@elsevier.com

Petites annonces
Nathalie Gérard
> n.gerard@elsevier.com
Tél. : 01 71 16 51 32. Fax : 01 71 16 51 51

Responsable marketing
Sonia Tadjdet [53 60]
> s.tadjdet@elsevier.com

Abonnements
Tél. : (33) 01 71 16 55 99
Fax : (33) 01 71 16 55 77
> http://em-consulte.com/infos
Pour tout changement d'adresse, prière de joindre l'étiquette d'expédition.

Actualités pharmaceutiques
(10 n[os]/an + 4 carnets de formation)
• Abonnements individuels
Particuliers : 238 €
• Étudiants (sur justificatif) : 110 €
• Abonnements institutionnels
France : 300 € / UE + Suisse : 381 €
Reste du monde : 381 €
• Prix de vente au numéro : 33 €

Imprimé par : Jouve
53101 Mayenne.

Commission paritaire :
n° 1017 T 81121

ISSN : 0515-3700

Dépôt légal : à parution

Entretien avec François Martial

« Promouvoir le dialogue et le partage d'expériences »

Les Unions régionales des professionnels de santé (URPS) représentent les différents professionnels de santé libéraux en région, notamment au niveau des agences régionales de santé. Elles viennent de se fédérer en une Conférence nationale des URPS pharmaciens libéraux dont François Martial est le premier président.


© DR

Actualités pharmaceutiques : Quel bilan portez-vous sur la mise en place des URPS ?

François Martial : Créées par la loi Hôpital, patient, santé et territoire (HPST) de 2009, les Unions régionales des professionnels de santé (URPS) ont été mises en place il y a tout juste une mandature. Nouvelles dans le paysage de la représentation professionnelle, ces organisations, issues de la démocratie sanitaire, ont dû faire leur place entre l'Ordre national des pharmaciens (ONP) et les syndicats. Au niveau de chaque région, de chaque agence régionale de santé (ARS), les URPS de pharmaciens ont participé, entre autres, à l'élaboration et la mise en place d'un certain nombre d'expérimentations sur les nouvelles missions définies par la loi HPST et sur la place de l'officinal dans le paysage interprofessionnel autour du patient. Il s'agit d'un bilan positif mais trop souvent local que nous devons mutualiser.

AP : Que représente la Conférence nationale des URPS de pharmaciens libéraux (CNUPL) ?

FM : La CNUPL s'est engagée à rassembler les travaux de l'ensemble des unions régionales, dans un esprit neutre, afin d'en faciliter la coordination et la mutualisation dans le respect de l'indépendance de chacune.

AP : Pourquoi avoir ainsi réuni les responsables d'URPS alors que ces organismes indépendants disposent d'une représentativité régionale ?

FM : Promouvoir le dialogue et le partage d'expériences entre toutes les URPS permettra à la profession de gagner du temps pour conforter la place du pharmacien dans le système de santé, répondre au mieux aux priorités définies par les ARS et contribuer à la promotion de la qualité des soins pharmaceutiques. Cette conférence doit également faciliter le rapprochement avec les autres conférences nationales d'URPS (médecins et/ou autres professionnels de santé) afin d'échanger – entre autres – sur nos problématiques communes.

AP : Comment évolueront les URPS suite au regroupement de certaines régions ?

FM : Je vis cela dans la région Aquitaine - Sud-Ouest issue de la fusion des régions Aquitaine, Limousin et Poitou-Charentes. Suite à la disparition des anciennes URPS, la structure récemment élue s'est constituée pour répondre aux exigences de présence constante aux réunions de travail dans une région géographiquement très étendue, avec une diminution notable du nombre de représentants élus. Évolution difficile mais qui s'appuie sur une volonté évidente de chacun des élus d'être à la hauteur de la mission que leurs confrères leur ont confiée.

AP : Quels seront la place et le poids de cette conférence par rapport aux autres structures représentatives nationales ?

FM : La CNUPL respectera toutes les instances nationales représentatives telles que l'ONP, les syndicats ou les groupements. Elle s'interdit tout rôle politique et communiquera le résultat de ses travaux et études aux syndicats chargés de conduire la défense économique de l'officine.

AP : La création de cette nouvelle entité ne risque-t-elle pas de compliquer un peu plus les règles de la représentativité officinale et de nuire à l'unité des pharmaciens ?

FM : Notre volonté, affirmée, est au contraire de rassembler les expériences et travaux de toutes les URPS afin de mettre en avant les innovations professionnelles qualitatives et d'en étudier les conditions d'extension.

AP : Quels objectifs vous êtes-vous fixés ?

FM : Rassembler au sein de notre Conférence les responsables des URPS encore non adhérentes afin que cette union permette que tous les pharmaciens d'officine de France soient représentés au sein de notre instance, sans aucune arrière-pensée syndicale. C'est ainsi qu'au milieu des conférences URPS des autres professionnels de santé, l'officine pourra faire valoir sa spécificité professionnelle et sa contribution à l'amélioration du système de santé.

AP : Quels sont les principaux projets portés par les URPS en région ?

FM : Dans de nombreuses régions, les travaux se sont orientés sur des projets de messagerie entre les professionnels de santé autour du malade, la coordination du parcours du patient entre la ville et l'hôpital, et la mise en avant des services de proximité qu'offre le pharmacien. Sont également étudiés les problèmes de desserte sanitaire que notre réseau de proximité peut aider à résoudre grâce à l'apport des techniques de télémédecine et de télétransmission sécurisée.

AP : Dans quel sens souhaitez-vous encourager l'évolution des missions du pharmacien ?

FM : Le travail de la CNUPL consiste à rassembler les expérimentations des URPS, dans un esprit neutre, afin d'en faciliter la mutualisation et l'évaluation pour ensuite proposer à nos représentants syndicaux – et nous affirmons bien, à tous nos représentants syndicaux – une étude valorisée, ce qui peut leur permettre ensuite de négocier la rémunération avec qui de droit. En fait, l'évolution de nos missions se fera au service des patients et dans le respect d'une juste rémunération : notre rôle d'URPS est bien de travailler au plus près des orientations locales et de les faire remonter au plus haut niveau par nos confrères dont c'est le rôle en tant qu'élus syndicaux.

Propos recueillis par
Sébastien FAURE
sebastien.faure@univ-angers.fr

Concurrence

Rejet des projets d'arrêtés sur la vente de médicaments en ligne

Qu'il soit suivi ou non par le gouvernement, l'avis de l'Autorité de la concurrence concernant deux projets d'arrêtés destinés à réglementer le commerce électronique des médicaments [1] ne plaît pas à tout le monde[1].

Après avoir exposé que « *la plupart des États de l'Union européenne ont déjà autorisé la vente de médicaments par internet* », mais que « *la réglementation de cette activité diffère fortement d'un État membre à l'autre* », l'instance consultative a rappelé que, sur l'ensemble des 22 401 officines de France, « *seules 301 avaient développé un site internet de vente en ligne de médicaments* » (1,34 %), « *soit dix fois moins qu'en Allemagne* ». Un taux qu'elle impute indirectement à la rigidité, en partie infondée selon elle, du cadre réglementaire.

Concernant les projets d'arrêtés sur "les bonnes pratiques de dispensation des médicaments par voie électronique" et "les règles techniques applicables aux sites internet de commerce électronique de médicaments", l'instance considère que les nouvelles dispositions introduites depuis le précédent arrêté du 20 juin 2013 [2] « *créent des contraintes additionnelles qui apparaissent disproportionnées par rapport à l'objectif de protection de la santé publique* ». Pour elle, le cadre ainsi instauré met en place « *un régime discriminatoire en imposant de nouvelles conditions contraignantes à la vente en ligne qui ne sont pas exigées pour la vente au comptoir* ». Plus clairement, ces « *bonnes pratiques* [...] *ont pour effet de retirer tout intérêt à la commercialisation de médicaments par internet, tant pour le patient que pour le pharmacien et apparaissent dissuasives* ».

D'après le "gendarme" de la concurrence, « *s'il paraît justifié d'entourer la vente de médicaments au comptoir de précautions renforcées, voire de mettre en place une démarche qualité, la vente en ligne de médicaments ne peut se voir imposer un traitement similaire, qui apparaîtrait disproportionné, et encouragerait le recours à des sites francophones installés à l'étranger* ».

Benoît THELLIEZ

© *www.jim.fr*

Note

[1] NDLR : le 28 avril 2016, l'Ordre national des pharmaciens a réagi, rappelant que le médicament n'est pas un bien de consommation comme les autres.

Références

[1] www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/16a09.pdf

[2] Arrêté du 20 juin 2013 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments par voie électronique. Journal Officiel de la République française n° 0144 du 23 juin 2013.

Santé publique France

L'Agence nationale de santé publique (ANSP) a été créée par décret fin avril dernier[1]. Santé publique France reprend l'ensemble des missions, compétences et pouvoirs qui étaient exercés par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS), trois établissements publics sous tutelle du ministère des Affaires sociales et de la Santé. Comme l'a précisé la ministre Marisol Touraine, ce regroupement permettra à la nouvelle agence d'intervenir « *sur l'ensemble du champ de la santé publique : prévention, promotion de la santé, surveillance et observation de l'état de santé de la population, veille et alerte, préparation et réponse aux crises sanitaires... à l'image des* Centers for Disease Control and Prevention *(États-Unis), du* Public Health England *(Angleterre), ou encore de l'Institut national de santé publique (Québec)* ».

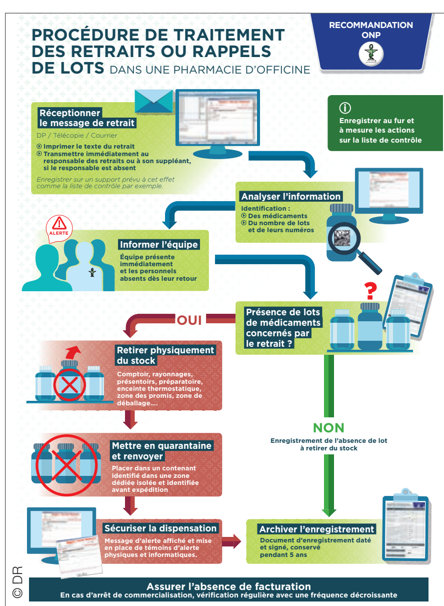
Élisa Derrien

[1] Décret n° 2016-523 du 27 avril 2016 relatif à la création de l'Agence nationale de santé publique (ANSP). Journal Officiel de la République française du 29 avril 2016.

Recommandation

Gestion des retraits/rappels de lots de médicaments humains à l'officine

Depuis 2011, l'Ordre national des pharmaciens (ONP) a mis en place, à partir du portail dossier pharmaceutique (DP), un dispositif qui permet de diffuser les alertes concernant le rappel ou le retrait de médicaments, ainsi que les alertes sanitaires à l'ensemble des pharmacies, villes et établissements de santé du territoire. Face au nombre significatif d'alertes de retraits/rappels de lots de médicaments gérées ces dernières années (59 en 2013, 61 en 2014, 42 en 2015), et parce qu'« *il est de la responsabilité des pharmaciens de s'assurer que tout produit* [en] *faisant l'objet* [...] *soit immédiatement retiré de la chaîne pharmaceutique* », l'Ordre met désormais à disposition des pharmaciens d'officine une recommandation de procédure.



Mise en ligne sur le site eQo (Évaluation Qualité Officine)[1], elle décrit chaque étape du processus : réception du message de retraits/rappels de lots, analyse de l'information par le responsable présent à l'officine, information de l'équipe, retrait/rappel des lots concernés, mise en quarantaine et retour au grossiste répartiteur, sécurisation de la dispensation, enregistrement et archivage et contrôle de l'absence de facturation en cas de retrait/rappel concernant l'ensemble des lots mis sur le marché d'un médicament.

Élisa DERRIEN

Note

[1] www.eqo.fr

Pharmagora

La pharmacie : morose, mais avec de sérieux atouts pour demain

L'économie de l'officine et l'évolution de la rémunération du pharmacien ont été au centre des débats et forums de Pharmagora Plus, organisé les 2 et 3 avril dernier à Paris. Loin de céder à la sinistrose, les intervenants et représentants de la profession se sont accordés à dire que celle-ci a de nombreux atouts, même si certains sont encore surtout des potentialités.

Plusieurs éléments renforcent le rôle, central, de la pharmacie dans la société : vieillissement de la population, sortie plus précoce de l'hôpital, soins à domicile, arrivée de la télémédecine. L'offre sanitaire doit toutefois être coordonnée, comme le prévoit la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé avec ses maisons de santé pluridisciplinaires. De leur côté, les libéraux doivent participer à la constitution d'équipes de soins primaires. La profession s'accorde à reconnaître que la proximité est l'atout majeur de l'officine, ce qui n'exclut pas une spécialisation pour accroître le service au patient. Autre point, la coordination entre professionnels de santé apparaît efficace, à condition qu'elle passe par le partage des informations, l'officine pouvant être le pivot de la communication.


© Fotolia.com/JPC-Prod

Une économie sinistrée

Il reste que l'économie est au centre de tout projet et la pérennisation du réseau est cruciale. Les agences régionales de santé (ARS) reconnaissent qu'il y aurait « *2,5 % de pharmacie en risque de déstabilisation économique imminent* » et que 5 % seraient menacées à moyen terme.

La profession a enregistré une baisse de chiffre d'affaires de 1,1 % sur le médicament remboursé, une stagnation du générique et d'importantes chutes de prix. L'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) chiffre à 146,7 millions d'euros (- 2,7 %) la perte pour le réseau et note un repli de 4,9 % sur les deux premiers mois de 2016. De son côté, Mathilde Lignot-Leloup, directrice déléguée à la gestion et à l'organisation des soins à la Cnamts, estime que l'introduction d'honoraires dans la rémunération officinale a produit « *des effets peu spectaculaires mais intéressants* » : un gain de 50 millions d'euros en 2015. Elle annonce d'autres évolutions dans le cadre des discussions sur la Convention qui arrivera à échéance en mai 2017, mais l'Union nationale des pharmacies de France (UNPF) et l'USPO estiment que « *la situation économique de la profession ne permet pas d'attendre cette échéance* » et réclament des solutions rapides. Non sans suggérer d'autres voies de développement, complémentaires du médicament : les services, le bon usage ou encore « *l'inhalé ou les biosimilaires* ».

Se former est essentiel

Outre une obligation, le développement professionnel continu (DPC) est « *une opportunité pour l'équipe et l'entreprise* », souligne Christine Caminade (UNOFormation), ainsi qu'un « *moyen de réussir la métamorphose de notre métier* » et un investissement.

Une idée qui fait son chemin, puisqu'une récente étude montre que 75 % des titulaires – mais seulement 50 % des adjoints – se sont engagés dans le DPC en 2015. Selon la même étude, cette année, la moitié des titulaires et 64 % des adjoints ont suivi « *d'autres formations, hors celles proposées par des laboratoires* ». Il s'agirait surtout « *de modules portant sur le back-office* ».

Interrogés sur la pérennité de leur engagement dans cette démarche, 75 % des répondants se déclarent disposés à se former en 2016, sans obligation, même si quelques freins à la formation sont évoqués : manque de temps, de disponibilité (75 %). Objection à laquelle l'*e-learning*, qui se développe, peut répondre. Enfin, il est clair que les préparateurs sont particulièrement adeptes de la formation en présentiel.

Alain NOËL

De bonnes perspectives d'avenir

Les officines ont un potentiel d'amélioration de leurs performances important, estime Jean-Michel Peny, président de Smart Pharma Consulting, « *si les pharmaciens acceptent de redéfinir leur rôle et de se réorganiser* ». Il cite plusieurs leviers de croissance : l'augmentation des ventes – en dynamisant celles du non-remboursable et du "hors médicament" – et l'extension des services rémunérés ; la réduction des coûts d'achat, qui produit une amélioration de la marge, de même que l'optimisation de la gestion.

En ce qui concerne le réseau, Jean-Michel Peny préconise une diminution du nombre de points de vente, ces « *fusions, absorptions, fermetures* » permettant « *une amélioration des ventes et des profits par officine, une diminution de la concurrence* ». Selon lui, le pharmacien qui entend se démarquer, tant de ses confrères que des autres circuits de distribution, et veut « *renforcer la préférence des clients* » doit « *offrir de meilleurs produits, à des prix compétitifs, avec des services uniques et de qualité* ».

A.N.

Salon

Les enjeux de l'hôpital

Un sondage de PG Promotion réalisé auprès des exposants de la Paris Healthcare Week, organisée du 24 au 26 mai 2016 à Paris, montre que les entrepreneurs de la santé identifient trois mutations pouvant impacter le "parcours patient" : les regroupements hospitaliers, le développement de l'ambulatoire et celui de la télémédecine, avec pour première conséquence la fragilisation des acteurs hospitaliers traditionnels. Par ailleurs, de nouveaux entrepreneurs de santé émergent tels les concepteurs d'applications, de dispositifs médicaux informatisés et connectés, d'objets connectés, les développeurs de logiciels et de solutions... Dans 68 % des cas, leurs innovations accompagnent l'évolution du système de soins : prise en charge à domicile, ambulatoire et autonomisation des usagers.

La Paris Healthcare Week entendait témoigner des changements en cours à l'hôpital et dans le secteur médico-social. L'hôpital public est aujourd'hui le premier employeur dans les territoires où il est implanté. Avec 21,2 % des emplois publics et 1,129 million d'emplois directs et indirects, dans 2 660 structures (35,2 % publiques, 25,9 % privées à but lucratif et 38,7 % privées à but non lucratif), le secteur hospitalier représente 4,2 % du produit intérieur brut (PIB) en France.

Par ailleurs, 84 % des Français souhaitent que l'hospitalisation à domicile leur soit proposée chaque fois que c'est possible. Elle compte pour 0,6 % des hospitalisations en France et 105 923 patients sont ainsi pris en charge chaque année.

Alain NOËL

L'appli du mois

Alertes Pollens

Le réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA), qui anime déjà le site www.pollens.fr, propose une application mobile : Alertes Pollens[1]. Développée avec le soutien du laboratoire Stallergènes, cette application permet de consulter les niveaux d'alertes polliniques en fonction de sa configuration personnalisée, par type de pollens et dans les différents départements français de métropole. La qualité de l'air est également précisée selon la zone, ainsi que l'indice de pollution à l'ozone.



© DR

Pour personnaliser encore plus le système, un journal permet de renseigner régulièrement son état de santé allergique afin de pouvoir le comparer ensuite au degré d'exposition pollinique, les symptômes pouvant être consultés sur un serveur extranet.

L'application propose aussi des conseils généraux pour mieux appréhender les allergies et des services complémentaires comme l'indication des conditions météorologiques.

L'envoi de notifications afin de prévenir d'un pic pollinique, dans une zone visitée par exemple, aurait été un plus appréciable. Toutefois, Alertes Pollens reste une application pratique, à conseiller à tous les patients allergiques aux pollens.

S.F.

Note

[1] https://itunes.apple.com/fr/app/alertes-pollens/id514248038?mt=8

Thérapeutique

Accroître l'adhésion du patient asthmatique à son traitement

Près de la moitié des asthmatiques souffrent d'un asthme mal contrôlé. Or, cette pathologie est la cause de plus de 50 000 journées d'hospitalisation enregistrées en 2014 et de près de 1 000 décès chaque année en France ces trois dernières années.


© Fotolia.com/Dirima

Une meilleure utilisation des dispositifs d'inhalation est une priorité puisqu'elle conditionne l'efficacité thérapeutique du traitement. Une étude menée sur une population de 4 078 asthmatiques traités au long cours par corticostéroïdes inhalés administrés à l'aide d'aérosols doseurs a ainsi montré que l'asthme était d'autant moins contrôlé que les patients faisaient des erreurs dans le maniement de leur aérosol doseur (mauvaise utilisation pour 71 % d'entre eux) [1]. Ce défaut d'utilisation a, en effet, des conséquences sur l'efficacité du traitement (bronchodilatation plus faible de 30 %) et la consommation des soins (augmentation des hospitalisations, des consultations aux urgences, de la corticothérapie orale et de l'antibiothérapie).

Le *Global initiative for asthma* (GINA) recommande, pour sa part, de former les professionnels de santé pour qu'ils fassent la démonstration des dispositifs d'inhalation aux patients : 61 % d'entre eux parviennent à les utiliser correctement et dans la durée un mois après la consultation (*versus* 17 % avant).

Le laboratoire Teva tente également de répondre à cette problématique en lançant une association fixe de budésonide (corticostéroïde) et formotérol (agoniste bêta-2-adrénergique à longue durée d'action) indiquée dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive équipée d'un "dispositif d'inhalation au fonctionnement intuitif"[1]: Duoresp Spiromax®, traitement de seconde intention pouvant être prescrit chez les adultes de 18 ans et plus.

Alain NOËL

Note

[1] En 2015, ce dispositif a obtenu une médaille d'argent aux *Medical Design Excellence Awards* (MDEA).

Référence

[1] Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid meterred-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. Eur Respir J. 2002;19:246-51.

agenda

52e Congrès de l'Association nationale des étudiants en pharmacie de France (Anepf)

Du 30 juin au 3 juillet 2016, Marseille

Congrès des mille et une couleurs.
Au programme : tables rondes, conférences, ateliers de travail et de réflexion sur les sujets thématiques de la santé, des études en pharmacie et du métier de pharmacien ; élection du nouveau bureau de l'Anepf.
Rens. : http://congresanepf2016.wix.com/marseille-toulouse

1re Conférence internationale sur les risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement

8 et 9 septembre 2016, Paris

Organisée par l'Académie nationale de pharmacie.
Au programme : identification des dangers, effets néfastes chez l'homme et sur l'environnement, estimation des expositions, estimation des risques, gestion des risques.
Rens. : www.icraphe.com

2e Colloque des objets connectés et applications de santé

4 octobre 2016, Dijon

Quelles conditions pour le développement du marché des OCS ?
Rens. : www.ocsdijon2016.fr

Entretiens de Bichat

Du 6 au 8 octobre 2016, Paris

Rens. : www.lesentretiensdebichat.com

Congrès national des pharmaciens

22 et 23 octobre 2016, Nantes

Au programme : patient expert et pharmacien, coopération ville-hôpital, honoraires (stop ou encore ?), enjeux avant la présidentielle.
Rens. : www.congresdespharmaciens.org/programme

Conseils à l'officine : le pharmacien prescripteur

8e édition

Jean-Paul Belon
Elsevier Masson, 2016, 552 pages



© DR

Les lois de santé successives ont conféré de nombreuses missions de praticien de santé aux pharmaciens d'officine dont l'une concerne la prescription pharmaceutique de produits de santé en relation avec la prise en charge thérapeutique de symptôme(s) exprimé(s) par le patient. Cet ouvrage aide à reconnaître les limites de la prescription pharmaceutique en fournissant notamment toutes les données sémio-pathologiques et de traitement de la maladie nécessaires à une intervention raisonnée.
Cette 8e édition a été entièrement remaniée, actualisée et augmentée. Elle notifie les conseils thérapeutiques, en faisant référence aux recommandations officielles des instances de santé, et propose pour chaque pathologie des exemples de prescription pharmaceutique en allopathie, homéopathie, phytothérapie et aromathérapie.

Intestin irritable, les raisons de la colère

Jean-Marc Sabaté
Larousse, 2016, 320 pages



© DR

Malaises, diarrhées, douleurs abdominales, ballonnement, constipation, etc., le syndrome de l'intestin irritable est un trouble digestif très fréquent – il toucherait 10 % de la population des pays occidentaux, en majorité des femmes –, qui a d'ailleurs déjà motivé de nombreuses parutions d'ouvrages. Bien que généralement sans gravité, il peut néanmoins altérer le quotidien de ceux qui en souffrent, en appauvrissant leur qualité de vie et en entraînant anxiété et dépression. Dans cet ouvrage, l'auteur, gastro-entérologue à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris et chercheur à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), fait le point sur cette maladie en décrivant ses symptômes, son impact sur la vie personnelle et professionnelle et ses causes. Il aborde, bien entendu, largement son traitement (médicaments, régimes, place des traitements alternatifs…) et décrit les voies d'amélioration de sa prise en charge (éducation thérapeutique, association de patients…).

La médecine générale, une spécialité d'avenir

Daniel Coutant,
François Tuffreau
Presses de l'EHESP, 2016, 144 pages



© DR

La crise démographique de la médecine générale est avérée : le nombre de généralistes libéraux est inférieur aujourd'hui à son niveau de 1996, alors que la France a gagné 6,5 millions d'habitants supplémentaires. Beaucoup de jeunes médecins préfèrent se tourner vers l'exercice hospitalier, le modèle d'exercice libéral traditionnel répondant de moins en moins à leurs attentes.
La médecine générale souffre toujours d'un déficit de reconnaissance et de représentation malgré la qualification de spécialité intervenue en 2004. Les auteurs de cet ouvrage proposent un document qui dresse un panorama du système conventionnel et du mouvement de construction de la spécialité médicale qui a conduit à la réforme de 2004. À travers cette double histoire, ils questionnent l'avenir de la médecine générale et mettent en lumière sa représentation et le fonctionnement du dialogue social dans notre pays.

L'affaire de la maladie de Lyme

Roger Lenglet, Chantal Perrin
Actes Sud, 2016, 158 pages



© DR

Transmise surtout par les tiques, la maladie de Lyme est une pathologie à évolution lente qui affecte les articulations, le cerveau, le cœur, les systèmes immunitaire et hormonal. Alors qu'elle se répand dans le monde (de l'Asie à l'Amérique du Nord, du Nord de l'Europe à l'Afrique subsaharienne), les auteurs dénoncent une situation française jugée alarmante. Le manque de formation sur la question de la majorité des médecins entraînerait, en effet, d'innombrables erreurs de diagnostic et de traitement. Par ailleurs, les médecins qui identifient et soignent correctement les patients concernés feraient l'objet de représailles au nom de la maîtrise comptable des assurances maladie.
Cette enquête est le fruit de plusieurs années d'investigation auprès des principaux acteurs concernés et d'immersion dans les études scientifiques. Elle compare la situation hexagonale à celle rencontrée dans différents pays. Tour d'horizon documenté sur la maladie de Lyme, ce livre donne également les clés pour une prévention efficace et les bons réflexes à adopter en cas de contamination.

Médicaments

Nouveaux médicaments

Lisvy®
Patch contraceptif hormonal combiné.



© DR

Lisvy® est un nouveau dispositif transdermique contraceptif libérant quotidiennement 13 µg d'éthinylestradiol et 60 µg de gestodène. Ce contraceptif hormonal combiné permet une libération hormonale régulière et continue en garantissant une concentration sérique relativement constante ainsi qu'une absence d'effet de premier passage hépatique. Il s'applique une fois par semaine pendant trois semaines sur la partie supérieure du bras, les fesses ou l'abdomen, avant une pause d'une semaine (tout comme avec le patch Evra® [norelgestromine]). Discret et transparent, ce dispositif rond s'applique en appuyant fermement pendant 30 secondes avec la paume de la main de manière à permettre une bonne adhérence des bords. Lisvy® est disponible en format un mois (trois patchs) et trois mois (neuf patchs).

Laboratoire : Gedeon Richter France.
Liste I – Non remboursé.
Présentations :
• Lisvy®, boîte de trois dispositifs transdermiques (un mois), CIP 34009 2788 4528 ;
• Lisvy®, boîte de neuf dispositifs transdermiques (trois mois), CIP 34009 2788 4696.

Incruse®
Bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO.

Incruse® ou uméclidinium est un nouveau bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action indiqué dans le traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).



© DR

L'uméclidinium est une nouvelle substance anticholinergique puisqu'antagoniste des récepteurs muscariniques. Des études ont permis d'affirmer que cette molécule associe une bonne tolérance et une efficacité comparable au tiotropium (Spiriva®) et au glycopyrronium (Seebri Breezhaler®), deux autres anticholinergiques de longue durée d'action. Il est recommandé la prise d'une dose quotidienne, soit l'inhalation de 55 µg d'uméclidinium tous les jours à la même heure. Le dispositif se présente sous la forme d'un inhalateur Ellipta® prêt à l'emploi contenant 30 doses et équipé d'un compteur de doses.

Laboratoire : GlaxoSmithKline.
Liste I – Remboursement : 65 %.
Présentation : Incruse®, poudre pour inhalation en récipient unidose, boîte d'un inhalateur de 30 doses, CIP 34009 3000 4647
Service médical rendu (SMR) : important.
Amélioration du service médical rendu (ASMR) : inexistant – V.

Modifications des conditions de délivrance, de remboursement et/ou de statut

Spécialités à base d'olmésartan
Déremboursement.

La Commission de transparence a décidé de procéder au déremboursement des 20 spécialités à base d'olmésartan, seul ou en association. Annoncé le 4 avril dernier, cet avis est effectif dès le 3 juillet 2016. Les spécialités concernées sont Altéis®, Olmetec®, AltéisDuo®, Coolmetec®, Axeler®, Sevikar® et leurs génériques. Les patients ont dû veiller à faire modifier leur traitement antihypertenseur au profit d'alternatives thérapeutiques optimales : autres molécules de la famille des sartans (candésartan, éprosartan, losartan, telmisartan, valsartan), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou encore diurétiques, inhibiteurs calciques et β-bloquants. Ce déremboursement fait suite à la publication d'études ayant évalué un surrisque d'entéropathie (diarrhée chronique sévère, perte de poids importante) pouvant apparaître jusqu'à plusieurs mois après le début du traitement. De plus, les données d'efficacité de l'olmésartan apparaissent moins solides, en comparaison notamment avec les autres molécules de la même famille, cette efficacité est démontrée sur la baisse de la pression artérielle mais pas sur la morbimortalité.

Vfend® formes orales
Désormais disponibles en officine de ville.

Les formes orales Vfend®, poudre pour suspension buvable et comprimé pelliculé, sont désormais délivrées en officine de ville, tout en étant toujours prescrites et initiées à l'hôpital. Vfend® ou voriconazole est un antifongique indiqué comme traitement de référence dans l'aspergillose invasive mais également dans le traitement des candidémies chez le patient non neutropénique, des infections invasives graves à *Candida* (résistant au fluconazole), mais aussi dans les infections graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.* Il s'emploie également en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette nouvelle disponibilité en ville permet notamment de faciliter le retour à domicile des patients en améliorant leur qualité de vie.

Informations

Gonal-f® solution injectable
Stylo prérempli pour une meilleure lisibilité des doses.

Gonal-f® (follitropine α), solution injectable en stylo injecteur, est désormais disponible avec un agrandissement de la fenêtre d'affichage des doses. Par ailleurs, la dose sélectionnée de follitropine α (en UI) s'écrit désormais en noir sur fond blanc (au lieu de blanc sur fond noir). Le stylo évolue aussi puisque le capuchon extérieur de l'aiguille est de forme cylindrique et non plus conique. Ces modifications, demandées par les professionnels de santé, concernent les trois présentations de Gonal-f® en stylo prérempli : 300 U/0,5 mL, 450 U/0,75 mL et 900 U/1,5 mL. Les injections de follitropine α, indiquées chez la femme pour stimuler la croissance folliculaire ou encore dans l'anovulation, mais aussi chez l'homme en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique, doivent être initiées sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des traitements des troubles de la fertilité.

Hexyon® suspension injectable
Vaccin hexavalent DT-Polio-Ca-Hib-HepB.

Le laboratoire Sanofi Pasteur lance son vaccin hexavalent Hexyon®, indiqué chez le nourrisson à partir de 6 semaines et jusqu'à 24 mois pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la dipthérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections invasives à *Haemophilus influenzae b* et l'hépatite B. Selon les recommandations vaccinales 2016, il est préconisé une primovaccination en deux doses, à 2 et 4 mois, suivie d'une dose de rappel à 11 mois. Remboursé à 65 %, Hexyon® se place comme le vaccin Infanrix Hexa®, déjà disponible sur le marché français.

Vaccin BCG® contre la tuberculose
Importation d'un vaccin polonais.

Suite à la rupture de stock pour une durée indéterminée du vaccin contre la tuberculose BCG-SSI®, un vaccin destiné initialement au marché polonais est mis à disposition en France dans certaines collectivités (centres de protection maternelle et infantile [PMI], de lutte antituberculeuse et de vaccination, maternités). Des différences concernant les modalités de

manipulation et les conditions d'utilisation existent entre ce vaccin et BCG-SSI®. Répertoriées dans des documents mis à disposition, elles concernent notamment le type de souche BCG, le volume à injecter selon l'âge ou encore la présentation.

Conseils/ médication familiale

Alvityl® Nuit paisible

Solution pour favoriser le sommeil de l'enfant.

Alvityl® Nuit paisible est une solution buvable indiquée dès l'âge de 3 ans pour apaiser l'enfant, faciliter son endormissement et favoriser un sommeil réparateur tout en diminuant la fatigue et la nervosité. Il se compose d'un complexe de trois plantes aux vertus apaisantes (camomille, mélisse, tilleul) associé à du magnésium, facilitant le relâchement musculaire et un bon fonctionnement du système nerveux, et de la vitamine D, indispensable à la croissance. Cette solution se prend une fois par jour le soir avant le coucher à raison d'une cuillère-mesure (10 mL) pendant deux à trois semaines, à renouveler si besoin.



© DR

Laboratoire : Urgo.
Non listé – non remboursé.
Présentation : Alvityl® Nuit paisible, solution buvable, flacon 150 mL, ACL 3401581313225, prix de vente conseillé 10,90 €.

Excilor® Spray protecteur 3 en 1

Protection des infections du pied.

Le laboratoire Velmetia a développé le tout premier produit dédié à protéger les pieds des infections récurrentes : verrues, pied d'athlète et mycoses unguéales. Il s'agit d'Excilor® Spray protecteur 3 en 1 qui, pulvérisé sur le pied, dépose un film polymère constituant une barrière contre les pathogènes opportunistes. Il bloque la prolifération de *Trichophyton mentagrophyte*, responsable du pied d'athlète, de *Trichophyton rubrum*, à l'origine des mycoses unguéales, et du *Papillomavirus* (HPV), source des verrues. Ce produit se compose d'acide shikimique, antifongique abaissant le pH du film et le rendant hostile, mais associe aussi de la chlorhexidine, un actif antibactérien. Il utilise une technologie InvisiBlock® : il sèche immédiatement après pulvérisation tout en déposant un film ultra-mince et non collant. Ce spray, utilisable dès l'âge de 2 ans, assure une protection efficace pendant huit heures. Il est donc particulièrement adapté aux sportifs ou aux activités en piscine.

© DR

Laboratoire : Velmetia.
Non listé – non remboursé.
Présentation : Excilor® spray protecteur 3 en 1, spray 100 mL, ACL 6003007, EAN 87117 4405 1341, prix de vente conseillé 15 €.

Valdispert® mélatonine 1 mg orodispersible

Une nouvelle réponse sans accoutumance aux troubles du sommeil.

Valdispert® mélatonine 1 mg orodispersible est adapté aux personnes souffrant de troubles de l'endormissement liés à des situations de décalage d'horaires ou de rythmes, mais aussi à celles souffrant de réveils nocturnes. Cette nouveauté répond aux besoins des personnes à la recherche d'un "effet sédatif" immédiat. Formulé sans sucre, ce complexe dosé à 1 mg de mélatonine par comprimé se présente sous une forme orodispersible à faire fondre sous la langue 15 minutes avant le coucher ou en cas de réveil nocturne. La mélatonine, encore appelée l'hormone du sommeil, est l'hormone du rythme biologique. Elle régule le rythme circadien (alternance veille/sommeil), la température corporelle et le rythme du cortisol.



© DR

Laboratoire : Vemedia.
Non listé – non remboursé.
Présentation : Valdispert® mélatonine 1 mg/horaires décalés orodispersible, boîte de 50 comprimés, EAN 8711744043407, prix de vente conseillé 15 €.

Dispositifs médicaux

Physioflor®

Probiotique vaginal composé à 100 % de *Lactobacillus crispatus*.



© DR

Physioflor® est un probiotique vaginal composé à 100 % de la souche *Lactobacillus crispatus*, lactobacille le plus fréquent dans la flore vaginale saine. Il s'agit de micro-organismes vivants permettant de réensemencer la flore vaginale en "bonnes bactéries", soulageant ainsi rapidement l'infection vaginale tout en limitant les récidives d'infections vulvo-vaginales. Ce dispositif médical restaure et stabilise la flore vaginale *via* une recolonisation saine et rééquilibre le pH (en augmentant la production de peroxyde d'hydrogène et d'acide lactique) tout en renforçant les mécanismes de défense physiologiques par formation d'un biofilm protecteur contre l'adhésion des agents bactériens. Disponible sous deux formes galéniques mais aussi deux concentrations, Physioflor® se prend en cure courte d'une semaine, à renouveler le cycle suivant selon le besoin : une prise quotidienne le soir au coucher durant sept jours pour la gélule vaginale ; un comprimé au coucher à renouveler quatre jours après, soit deux prises, pour le comprimé mucoadhésif à libération prolongée.

Laboratoire : Iprad.
Non listé – non remboursé.
Présentations :
- Physioflor® gélule vaginale, boîte de sept gélules vaginales, ACL 6183697, prix de vente conseillé 9,20 € ;
- Physioflor® LP, boîte de deux comprimés vaginaux, ACL 6003710, prix de vente conseillé 9,20 €.

Parapharmacie

Soleilbiafine® mousse solaire spf50+

Nouvelle galénique dans la protection solaire.

Soleilbiafine complète sa gamme avec un nouveau produit haute protection doté d'une galénique inédite dans la protection solaire : Soleilbiafine® mousse solaire spf50+. Cette toute première mousse solaire protège efficacement contre les ultraviolets (UV), apaise les sensations d'échauffement et procure un rafraîchissement des peaux sensibles à la chaleur. En effet, elle repose sur un système de filtres anti-UVA et UVB photostable et à large spectre associé à la vitamine E, puissant anti-oxydant. Elle assure une protection solaire spf50+ résistante à l'eau. Dépourvue d'alcool et de paraben, mais aussi hypoallergénique, cette nouvelle mousse solaire convient tout particulièrement aux peaux les plus sensibles et ceci, dès l'âge de 3 ans. Sa texture procure fraîcheur et douceur permettant une application facile et agréable sur le visage et le corps.

© DR

Laboratoire : Johnson & Johnson.
Non listé – non remboursé.
Présentation : Soleilbiafine® mousse solaire spf 50+, spray 150 mL, EAN 357466 1240 664, prix de vente conseillé 12,93 €.

par Typhaine ROBERT
Pharmacien, Châteaulin (29)
typhaine.robert@hotmail.fr

On vous demande, sachez répondre

Jérémy VONO[a,*]
Docteur en pharmacie

Marine ROUSSIN[b]
Docteur en pharmacie

[a]Pharmacie centrale, 30 place de l'Église, 23230 Gouzon, France

[b]Pharmacie Lagrange et Malartre, 10 avenue des Lissiers, 23200 Aubusson, France

Cette rubrique, "questions de comptoir", est conçue pour vous apporter des éléments de réponse éclairée face aux multiples questions que vous posent quotidiennement vos patients au comptoir de l'officine, dans le vaste domaine de la santé.



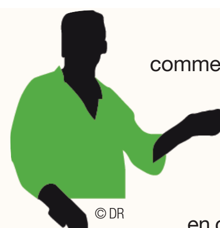
© Fotolia.com

Fièvre persistante de l'enfant

Les bains d'eau tiède sont-ils recommandés pour faire baisser une fièvre persistante chez un enfant ?

✦ **La réponse du pharmacien**

La fièvre de l'enfant ne représente pas, par elle-même et sauf cas très particuliers, un danger. Après que la cause de l'accès fébrile persistant a été recherchée, ce qui permet parfois la mise en œuvre d'un traitement spécifique, sa prise en charge vise donc essentiellement à lutter contre l'inconfort qu'elle procure, en associant des mesures physiques et la prise de médicaments antipyrétiques. Il est conseillé de proposer régulièrement des boissons à l'enfant, de l'habiller de vêtements légers sans le dénuder lorsque la température est en phase d'ascension et d'aérer la pièce. Les autres méthodes physiques, comme le bain dont la température est inférieure de 2 °C par rapport à la température corporelle, n'ont qu'un effet modeste et transitoire, et peuvent majorer l'inconfort. Leur utilité a donc été remise en cause et leur usage ne devrait être réservé qu'aux fièvres les plus élevées et mal tolérées. Le traitement antipyrétique à privilégier est le paracétamol en monothérapie à la dose de 15 mg/kg/prise toutes les six heures pendant une durée dépendant de l'évolution de la température et de l'état général de l'enfant. Ces mesures simples contribuent à limiter l'ascension de la température, à augmenter l'efficacité du traitement médicamenteux et à maintenir une hydratation correcte de l'enfant.



© DR



© Fotolia.com

Contraception d'urgence en période d'allaitement

J'allaite mon bébé et je viens d'avoir un rapport sexuel non protégé. Dois-je prendre une contraception d'urgence ?

✦ **La réponse du pharmacien**

L'allaitement maternel a un effet contraceptif s'il est exclusif, si un intervalle maximal de six heures est respecté entre deux tétées, si au moins six tétées longues ou dix tétées courtes sont données chaque jour, de façon à ce que la stimulation du mamelon dure quotidiennement 60 à 90 minutes, et en l'absence de retour de couches. C'est seulement si toutes ces conditions sont réunies que cette contraception par la méthode d'allaitement maternel et d'aménorrhée dite "MAMA" est efficace. Dans le cas contraire, il est préférable de recourir à une contraception d'urgence. Si le rapport date de moins de 72 heures, le lévonorgestrel (Norlevo®) peut être utilisé à condition de ne plus allaiter pendant au moins les huit heures suivantes. Si le rapport remonte à plus de 72 heures, la prise d'ulipristal acétate (EllaOne®) est possible, mais l'allaitement doit être interrompu pendant les sept jours suivant. Pendant ce temps, il est conseillé de tirer et de jeter le lait afin de ne pas stopper la lactation et d'utiliser une contraception mécanique. Par ailleurs, en cas de vomissements dans les trois heures suivant la prise du contraceptif d'urgence, un autre comprimé doit être pris.



© DR

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jeremyvono@hotmail.com (J. Vono).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.001

Fausse diarrhée

Qu'est-ce qu'une fausse diarrhée ?

✦ **La réponse du pharmacien**

La fausse diarrhée correspond à une émission, une ou plusieurs fois par jour, de selles molles ou liquides, constituées d'un liquide fécal pouvant parfois contenir des excréments sous forme de petites billes dures déshydratées. Survenant habituellement suite à des périodes de constipation, elle est symptomatique d'un ralentissement du transit et consécutive d'une stase fécale entraînant une hypersécrétion réactionnelle d'eau entre le côlon sigmoïde et le rectum. Cette sécrétion d'eau par les intestins entraîne la dissolution des selles primitivement dures. Ainsi, la notion de longue période de constipation précédant l'épisode, la découverte de fragments durs dans les selles et l'examen de ces dernières permettent généralement de diagnostiquer une fausse diarrhée. Dans ce cas, il convient de ne pas prendre d'antidiarrhéiques par automédication sous peine d'aggraver les symptômes. Au contraire, la fausse diarrhée relève du même traitement que la constipation.


© DR

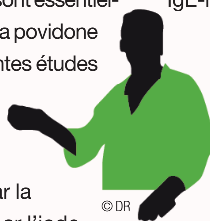

© Fotolia.com

Allergie à l'iode

Je suis allergique aux fruits de mer. Est-ce que cela m'interdit de réaliser certains examens radiologiques ?

✦ **La réponse du pharmacien**

Les médicaments pour lesquels se pose de manière récurrente la question de l'allergie à l'iode sont essentiellement les produits de contraste iodés et la povidone iodée (Bétadine®). Mais même si de récentes études suggèrent un réel mécanisme allergique aux produits de contraste iodés médié par des anticorps (immunoglobulines E [IgE]), les réactions sont provoquées par la molécule des produits utilisés et non par l'iode moléculaire. Leur mécanisme est le plus souvent en lien avec un effet direct de la molécule des produits de contraste iodé sur les mastocytes, entraînant leur dégranulation et la libération d'histamine : il est question de pseudo-allergie. L'allergie aux fruits de mer, fréquemment mentionnée à l'occasion d'un examen radiologique, n'est pas associée à un risque accru de réactions. Il s'agit soit d'une vraie allergie médiée par les IgE à une protéine de mollusque ou de crustacé, soit d'une pseudo-allergie non IgE-médiée consécutive à une ingestion assez importante de crustacés. Il est possible qu'un patient présente une réaction pseudo-allergique aux produits de contraste iodés et une allergie aux fruits de mer, mais il s'agit alors de deux problèmes différents. Une allergie à la Bétadine® est rare ; il s'agit d'une réaction retardée à la molécule de povidone. Il n'existe donc aucune réaction croisée, ni de facteurs de risques particuliers. Le diagnostic d'allergie à un médicament iodé ou aux fruits de mer impliquera l'éviction définitive de ceux-ci mais ne devra pas faire contre-indiquer l'ensemble des autres médicaments iodés.


© DR


© Fotolia.com

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Instauration d'une insulinothérapie en présence d'un diabète de type 2 déséquilibré

Françoise COUIC-MARINIER[a,*]
Docteur en pharmacie
François PILLON[b]
Pharmacologue

[a]5 rue Aristide-Maillol, 87350 Panazol, France
[b]17 boulevard de Brosses, 21000 Dijon, France

Un homme présentant un diabète ancien, déséquilibré depuis plusieurs mois avec présence de signes d'insulinopénie, se voit prescrire une insuline lente. Le pharmacien doit lui proposer une prise en charge globale et l'accompagner dans la mise en place de l'insulinothérapie.

Mots clés - diabète de type 2 ; gliclazide ; insuline ; insulinopénie ; metformine

Setting up insulin therapy with a patient with uncontrolled type 2 diabetes. A man with longstanding diabetes, uncontrolled for several months with signs of insulinopenia, is prescribed slow-acting insulin. The pharmacist must be able to offer him global care and support in putting the insulin therapy into place.

Keywords - gliclazide; insulin; insulinopenia; metformin; type 2 diabetes

Le diabète de type 2 est une pathologie fréquente et constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Sa prise en charge est complexe. Elle fait appel à des règles hygiéno-diététiques et des thérapeutiques médicamenteuses : les classiques antidiabétiques oraux dans un premier temps (metformine, sulfamides, glinides…) et, lorsque ceux-ci ne permettent pas un contrôle optimal de la pathologie, une insulinothérapie basale.



Figure 1. Prescription dans le cadre d'un diabète de type 2.

Profil du patient

Monsieur D. est un homme de 58 ans, cadre commercial, connu de l'officine depuis cinq ans. Il souffre d'un diabète de type 2 depuis 12 ans, pour lequel il est actuellement traité par une bithérapie sulfamide-biguanide à dose maximale tolérée, d'une hypertension artérielle (HTA) depuis cinq ans, contrôlée sous traitement, et d'une dyslipidémie également traitée. Il présente, par ailleurs, un surpoids avec un indice de masse corporelle (IMC) de 28,7 en dépit de ses efforts hygiéno-diététiques car il mange tous les jours au restaurant. Sa dernière hémoglobine glyquée (HbA1c) = 9,4 % (8,9 % il y a six mois) malgré une perte de poids inattendue de 4 kg dans les quatre derniers mois. L'autosurveillance glycémique (ASG) mise en place à la dernière consultation retrouve, en moyenne, une glycémie à jeun (GAJ) de 1,7 g/L et une glycémie postprandiale (GPP) de 2,5 g/L.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : marinier.francoise@wanadoo.fr (F. Couic-Marinier).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.002

Ainsi, Monsieur D. présente un diabète ancien, déséquilibré depuis plusieurs mois avec présence de signes d'insulinopénie (perte de poids récente associée à une élévation de l'HbA1c). Le diabétologue a décidé d'instaurer un traitement par insuline avec un analogue lent en schéma bedtime (le soir) en association aux antidiabétiques oraux (ADOs) existants avec comme objectif un taux d'HbA1c ≤ 7 % et une GAJ < 1,2 g/L.

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance émanant d'un médecin spécialiste est datée, signée, sécurisée, etc. Elle est donc recevable *(figure 1)*.

Il existe des génériques pour Diamicron® (gliclazide LP 30) et Coversyl® (périndopril 5 mg), que le patient accepte.

Questions préalables indispensables

« *Prenez-vous d'autres traitements (même en automédication) ?* »
Réponse : « *Non, pas en ce moment.* »
« *Y a-t-il eu des changements dans votre traitement ?* » Réponse : « *Oui, le docteur m'a prescrit de l'insuline en plus.* »
« *Prévoyez-vous, dans les semaines à venir une anesthésie une intervention chirurgicale ou un examen radiologique ?* » Réponse : « *Non.* »
Il est recommandé de suspendre la prise de metformine avant un scanner avec injection de produit de contraste iodé.

Accompagnement du patient à l'instauration de l'insulinothérapie

Pour obtenir l'adhésion du patient à l'insulinothérapie, il convient de :

- l'aider à réfléchir aux bénéfices d'un bon équilibre glycémique ;
- expliquer et dédramatiser la technique d'injection grâce au stylo injecteur *(tableau 1)* ;
- apporter des précisions sur l'horaire d'injection (avant le coucher), sur l'adaptation des doses d'insuline en fonction des résultats de l'ASG, et sur la nécessité de comprendre et d'analyser le carnet de suivi ;
- expliquer la prévention et le traitement des hypoglycémies et l'importance des règles hygiéno-diététiques.

En pratique, le fait d'initier l'insulinothérapie avec des doses modérées d'insuline (0,2 U/kg par exemple), puis d'adapter la dose en fonction de la GAJ permet d'éviter les hypoglycémies, de rester attentif au risque d'hypoglycémie (notamment en fin d'après-midi) et à la prise de poids.

Analyse du traitement

✦ **Metformine 1 000 mg :** biguanide, la metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Elle inhibe la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatiques. Par ailleurs, elle favorise la captation du glucose au niveau des myocytes et retarde son absorption intestinale. Un effet liporéducteur sur le cholestérol total, les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les triglycérides est aussi observé.

✦ **Gliclazide LM 30 mg :** le gliclazide augmente la libération d'insuline par le pancréas. En provoquant la fermeture d'un canal potassique adénosine-5'-trisphosphate (ATP) dépendant au niveau des cellules bêta pancréatiques, il induit une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux calciques. L'entrée de calcium dans la cellule déclenche la libération d'insuline par exocytose.

✦ **Périndopril 5 mg :** le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion métabilisant l'angiotensine I en angiotensine II.

✦ **Atorvastatine 10 mg :** l'atorvastatine inhibe sélectivement et compétitivement l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (HMG-CoA réductase), enzyme responsable de la synthèse du mévalonate, précurseur des stérols (en particulier du cholestérol) synthétisés au niveau hépatique. Ainsi, elle permet de réduire le taux de cholestérol sanguin et de triglycérides en inhibant leur synthèse au niveau hépatique.

✦ **Levemir® :** l'insuline détémir est un analogue lent de l'insuline basale présentant des différences par rapport à l'insuline humaine (suppression d'un acide aminé, la thréonine, en position B30 et ajout d'une chaîne d'acide gras, l'acide myristique, en B29). L'ajout de l'acide myristique lui permet de se lier à l'albumine et favorise l'auto-agrégation des héxamères d'insuline en di-héxamères. Le fait de se

Tableau 1. **Insulinothérapie : expliquer et rassurer le patient au comptoir.**

Barrières	Arguments
Sentiment de perte de contrôle	Un traitement par insuline permet de contrôler le diabète
Peur de l'aggravation de la maladie	L'instauration de l'insulinothérapie est liée à l'incapacité du corps à fabriquer suffisamment d'insuline
Sentiment d'échec personnel	L'insulinopénie fait partie de l'évolution de la maladie Le recours à l'insuline peut être nécessaire dès le diagnostic (ne pas utiliser l'insuline comme une menace en cas de difficulté avec le traitement ou la prise en charge)
Perception que l'insuline n'est pas efficace	L'insuline correctement utilisée améliore le contrôle glycémique, l'état de santé et redonne de l'énergie
Anxiété liée à l'injection	Faire une démonstration et conseiller l'utilisation du stylo prérempli

lier à l'albumine et de s'en détacher petit à petit pour aller se fixer sur son récepteur spécifique explique l'action lente de l'insuline détémir, qui a une durée d'action dose-dépendante : 0,2 UI/kg, 12 heures ; 0,4 UI/kg, 20 heures. Enfin, l'insuline détémir est un analogue de l'insuline qui présente peu de variabilité intra-individuelle.

Effets indésirables

✦ **Metformine 1 000 mg :** perturbation du goût, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs, perte d'appétit), baisse d'absorption de la vitamine B_{12}, fonction hépatique perturbée, acidose lactique, allergies cutanées très rares. La metformine n'entraîne pas, seule, d'hypoglycémies.

✦ **Gliclazide LM 30 mg :** hypoglycémie *(encadré 1)*, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs, perte d'appétit), fonction hépatique perturbée, allergies cutanées…

✦ **Périndopril 5 mg :** toux sèche, hypotension, notamment lors du passage de la position couchée à la position assise, maux de tête, fatigue, vertiges, troubles visuels, acouphènes, étourdissements, hyperkaliémie.

✦ **Atorvastatine 10 mg :** troubles digestifs, maux de tête, fatigue, troubles du sommeil, vertiges, fourmillements, troubles hépatiques, atteinte musculaire.

✦ **Levemir® :** hypoglycémies, prise de poids.

> **Encadré 1. Risque d'hypoglycémie**
>
> Lors de la lecture d'une telle ordonnance, il convient de repérer immédiatement les hypoglycémiants susceptibles ou non d'entraîner des hypoglycémies chez le patient. En l'occurrence, ici, le gliclazide et l'insuline sont susceptibles d'en provoquer.

Signes d'alerte

✦ **La survenue de signes d'hypotension,** liés au périnopril, doit motiver la consultation du médecin traitant.

✦ **De même, les signes de surdosage ou d'hypoglycémie,** dus au gliclazide ou à l'insuline (troubles du comportement, de la parole, pâleur, tremblements, sueurs, ivresse, faim, vertiges, fatigue, somnolence, picotements des lèvres, troubles visuels), doivent conduire à consulter. En cas de perte de conscience ou de convulsions, le patient doit être hospitalisé. En cas d'hypoglycémie, il doit avaler un morceau de sucre ou une cuillère à café de confiture pour 20 kg de poids, puis ingérer des sucres complexes (pain complet, biscottes).

À noter qu'à l'officine, le malaise sévère hypoglycémique peut être confondu avec un accident vasculaire cérébral.

Suivi du traitement

Le suivi du traitement repose sur :

- l'autocontrôle glycémique biquotidien ;
- la mesure de la taille, du poids, de l'IMC (diabète) et de la tension (diabète, artériopathie oblitérante des membres inférieurs [AOMI]) ;
- l'HbA1c (diabète) ;
- la surveillance biologique des lignées sanguines et immunitaires (gliclazide) ;
- la protéinurie (HTA, diabète) ;
- l'examen des pieds (diabète) tous les trois-quatre mois ;
- l'examen ophtalmologique (diabète) annuel ;
- le suivi très régulier des fonctions pancréatiques et rénales (metformine), et hépatiques (gliclazide, atorvastatine) ;
- le suivi de la kaliémie, natrémie et calcémie (HTA, AOMI).

Interactions

Il faut tenir compte, chez un diabétique, de la présence d'un excipient à effet notoire, le lactose, dans certains génériques de la metformine et du gliclazide. Toutefois la dose-seuil de 5 g n'est pas atteinte.

Médicaments d'automédication à proscrire

✦ **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS, ibuprofène) et l'aspirine sont déconseillés.

✦ **Tout produit conseil à base d'anticoagulants coumariniques** est susceptible d'entraîner des hyperglycémies, voire, plus rarement, des hypoglycémies, particulièrement le mélilot, mais aussi la vigne rouge, le marron d'Inde, le petit houx, ainsi que toutes les huiles essentielles (HE) d'agrumes à forte dose, d'Angélique ou de Khella. Le Gingko biloba, certaines pommades (Baume Aroma®, Inongan® crème...) ou HE (Gaulthéries) contenant du salicylate de méthyle peuvent également avoir un effet fluidifiant sanguin non négligeable et entraîner des hypoglycémies (gliclazide).

✦ **Les anti-acides H_2 en automédication** doivent être évités : la cimétidine (Stomedine®) et la famotidine (Pepciduo®, Pepcidac®) peuvent provoquer une hyperglycémie.

✦ **Tout médicament contenant du sucre ou de l'alcool** sous quelque forme physique ou chimique que ce soit est contre-indiqué.

✦ **Tout traitement à base de millepertuis** (même homéopathique au-delà de 4 CH), inducteur enzymatique qui réduira au bout d'une dizaine de jours l'efficacité de l'ensemble des traitements du patient, est également à proscrire.

Chronobiologie du traitement (sauf indication médicale contraire)

✦ **Metformine 1 000 mg :** un comprimé midi et soir au cours ou à la fin des repas, pour améliorer la tolérance digestive, avec un grand

verre d'eau. En cas d'oubli, il ne faut pas doubler la dose, mais prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

✦ **Gliclazide LM 30 mg :** deux comprimés par jour en une prise avant un petit déjeuner riche en sucres lents pour éviter une hypoglycémie, à avaler entiers avec un verre d'eau. Le traitement ne doit pas être pris si un repas est sauté. En cas d'oubli du comprimé, il ne faut pas doubler la dose, mais attendre le lendemain pour prendre le traitement normalement.

✦ **Périndopril 4 mg :** un comprimé par jour, de préférence le matin avant le petit déjeuner (prise idéale vers 7 ou 8 h, même en cas de décalage horaire, pour que le traitement agisse dans la journée). Le périndopril étant hydrophile, il est mieux absorbé avant le repas ; de plus, la prise d'aliments diminue sa biodisponibilité. En cas d'oubli, il ne faut pas doubler la dose, mais prendre la suivante.

✦ **Atorvastatine 10 mg :** un comprimé le soir avec ou en dehors des repas avec un verre d'eau. En cas d'oubli, il ne faut pas doubler la dose, mais prendre la suivante.

✦ **Levemir®** : l'horaire de prise doit être adapté en fonction de la surveillance glycémique.

Quelques précisions nécessaires

Il convient de rappeler au patient certains points essentiels :

- il ne faut jamais arrêter son traitement sans avis médical ;
- l'observance étant indispensable, tous les médicaments doivent être pris, même en l'absence de symptômes ;
- les analyses biologiques doivent être effectuées très régulièrement ;
- le jour d'un prélèvement sanguin avec un bilan lipidique, il faut prévoir un jeûne d'au moins 12 heures (prise de sang à 8 h du matin, dernière prise alimentaire à 20 h) et éviter toute activité sportive importante 48 heures avant ;
- la prise d'alcool peut perturber la glycémie ;
- le repas durant lequel s'effectue la prise de gliclazide doit être riche en hydrates de carbone.

Conseils associés

✦ **L'hypertendu** doit éviter l'alcool, le sel (maximum 5 g par jour), les sels de régime contenant du potassium, les eaux gazeuses (autres que Salvetat® et Perrier®) et les formes effervescentes des médicaments (qui contiennent de fortes teneurs en sodium).

Il lui est également conseillé de pratiquer chaque jour au minimum 30 minutes d'exercice physique d'intensité modérée, comme la marche rapide, et de privilégier un régime alimentaire riche en légumes et en fruits.

Afin d'adapter le traitement au besoin, la tension du patient doit être contrôlée régulièrement chez le médecin traitant, le pharmacien ou à domicile à l'aide d'un appareil d'auto-mesure.

✦ **Le diabétique** doit prendre au moins trois à quatre repas par jour et boire de l'eau plate (1,5 L/ jour) hors des repas. Il faut qu'il sache repérer, sur les étiquettes des produits alimentaires, la présence de sucres rapides cachés comme le dextrose, utilisé pour rosir les jambons blancs, ou encore les sirops de glucose et de blé retrouvés dans la plupart des plats cuisinés.

Une brochure récapitulant les indices glycémiques des aliments peut être remise au patient :

- ceux ayant un indice glycémique élevé sont, entre autres, les pommes de terre, les carottes cuites, le miel, les fèves, le pop-corn, le pain blanc, le riz blanc, les corn-flakes, les pastèque, le potiron, la citrouille, les sodas et les croissants ;
- ceux ayant un indice glycémique bas sont notamment les légumes verts, les haricots, les tomates, les aubergines, l'ail, les oignons, les pâtes cuites, les cacahuètes, les abricots, les pêches, le pain complet, le fructose et les carottes crues.

Pour éviter les hypoglycémies liées à la prise de gliclazide, le patient doit effectuer très régulièrement des autocontrôles glycémiques.

Les pieds doivent être lavés tous les jours, bien séchés entre les orteils et nourris avec des crèmes hydratantes. De même, il faut veiller à couper et limer régulièrement les ongles (ciseaux adaptés ou recours au podologue), mais également à porter des chaussures et chaussons confortables et fermés.

Le stress, un traumatisme, de la fièvre, une infection et une intervention chirurgicale peuvent modifier la glycémie.

Enfin, l'alcool, le tabac, les sucres rapides, les graisses saturées et les avocats (blocage de la sécrétion d'insuline) sont formellement proscrits.

Le patient diabétique doit savoir repérer, sur les étiquettes des produits alimentaires, la présence de sucres rapides cachés

À savoir

Une élévation de la glycémie à jeun est observée au cours de la nuit, particulièrement au cours de sa deuxième partie, reflétant la production hépatique de glucose. Une injection d'insuline basale au coucher paraît être le moment le plus approprié pour contrôler cette production de glucose par le foie.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

L'insuffisance rénale

avant-propos

Prendre en compte la fonction rénale pour une bonne qualité de la dispensation

Sommaire

Dossier coordonné par
Sébastien Faure
Professeur des Universités

L'automédication ne cesse de progresser. Or, certaines molécules largement consommées comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont néphrotoxiques. C'est pourquoi le pharmacien, en tant que garant de la bonne utilisation et de la bonne indication de ces médicaments, joue un rôle particulièrement important vis-à-vis des insuffisants rénaux, mais aussi des patients à risque comme les diabétiques, les hypertendus et, plus globalement, tous les sujets âgés. Cependant, force est de constater qu'il ne dispose pas de tous les éléments pour accompagner ces patients en toute sécurité. Mis à part certaines personnes qui, en insuffisance rénale (IR) sévère, connaissent l'état de leur fonction rénale, la plupart des sujets potentiellement à risque n'ont aucune notion de néphroprotection.


© Fotolia.com/Hywards

Une étude menée en 2011 sur la prescription médicamenteuse de sortie après hospitalisation de 326 patients insuffisants rénaux montre que 19 % de ceux ayant une clairance rénale inférieure à 60 mL/min/1,73 m² prenaient au moins un médicament inadapté (adaptation de posologie ou contre-indication) à leur fonction rénale, ce taux atteignant 57,1 % chez les personnes ayant une clairance rénale inférieure à 30 mL/min/1,73 m² [1]. Ces données prouvent la nécessité d'attirer l'attention des prescripteurs mais aussi des pharmaciens sur les adaptations nécessaires au regard de l'état rénal du patient. Dans cette optique, il serait intéressant que ces derniers puissent avoir accès facilement à l'évaluation de la fonction rénale.

Avant tout, il paraît primordial de maîtriser la physiopathologie de l'IR et la néphrotoxicité médicamenteuse de manière à renforcer la prise en compte de la fonction rénale lors des délivrances au comptoir, ce qui permettrait de sécuriser l'acte de dispensation et de promouvoir le rôle d'éducateur de santé du pharmacien.

[1] Pourrat X, Sipert AS, Sautenet B et al. Prescriptions médicamenteuses à la sortie d'hospitalisation de patients insuffisants rénaux : étude de 326 dossiers. La Presse Médicale. 2012;41(4):e189-94.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Sébastien FAURE
Professeur des Universités

UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Adresse e-mail : sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.003

La fonction rénale, une donnée essentielle

Hélène LERIVEREND[a]
Pharmacien adjoint
Véronique ANNAIX[b]
Maître de conférences des Universités – Praticien hospitalier
Sébastien FAURE[b,*]
Professeur des Universités

[a] 111 avenue de la Forêt, 72110 Bonnétable, France
[b] UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Les reins sont des organes plurifonctionnels dont le rôle principal est d'éliminer les xénobiotiques, en particulier les médicaments, de l'organisme. Cette excrétion est réalisée par filtration glomérulaire ou sécrétion tubulaire selon les propriétés des molécules. Pour les médicaments fortement éliminés par voie rénale, un suivi de la fonction est souvent nécessaire, en particulier chez les patients à risque. La posologie est adaptée en grande partie grâce à la formule de Cockcroft et Gault.

Mots clés - clairance de la créatinine ; créatinémie ; fonction rénale ; formule de Cockcroft et Gault ; filtration glomérulaire

Kidney function, essential information. The kidneys are multifunctional organs whose main role is to eliminate xenobiotics, including medicines, from the body. This excretion is carried out by glomerular filtration or tubular secretion depending on the properties of the molecules. For medicines which are largely eliminated by the kidneys, it is often necessary to monitor kidney function, particularly in high risk patients. The posology is adapted mainly using the Cockcroft and Gault formula.

Keywords - creatinemia; creatinine clearance; Cockcroft and Gault formula; glomerular filtration; kidney function

Chaque être humain possède généralement deux reins, situés au niveau rétro-péritonéal et paravertébral. Un rein est constitué d'environ 1,2 million de néphrons répartis transversalement dans le cortex et la médulla [1]. Chaque néphron est principalement composé de deux parties : le glomérule ou corpuscule rénal de Malpighi qui filtre le plasma et le tubule rénal qui permet des échanges de réabsorption, sécrétion et excrétion tubulaire [2].

Le rôle le plus connu des reins est l'épuration de l'organisme par formation de l'urine grâce à un système de filtration et d'excrétion. Ils possèdent toutefois bien d'autres fonctions toutes aussi importantes comme la régulation de l'équilibre hydrique, électrolytique et acido-basique (pH), ou encore des fonctions endocrines telles que la synthèse d'érythropoïétine et de vitamine D.

Les reins convertissent plus de 160 litres de plasma en environ 1,5 à 2 litres d'urine. Les néphrons permettent de réabsorber les substances nécessaires à l'organisme dans les bonnes proportions tout en excrétant les déchets métaboliques et les ions en excès. Ceci produit l'urine, un liquide hautement concentré et spécialisé, dont la formation est obtenue suite à l'entrée en jeu de trois mécanismes : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire.

L'élimination rénale des médicaments

Le rein et le foie sont les principaux sites d'élimination des médicaments. Le rein prend en charge les molécules hydrophiles présentant un poids moléculaire inférieur à 500 daltons, tandis que le foie métabolise une grande partie des médicaments non ioniques, lipophiles, ayant un poids moléculaire supérieur à 500 daltons ainsi que ceux fortement liés aux protéines plasmatiques. Lorsque le xénobiotique est pris en charge par le foie, les produits sont des métabolites plus hydrophiles et polaires pouvant généralement être éliminés par le rein [3].

Voies d'élimination

✦ **La plupart des molécules médicamenteuses transitent par le rein** à un moment donné, directement ou sous forme de métabolites, ce qui explique que leur dosage soit possible dans l'urine. Cependant, l'élimination peut également emprunter les voies biliaires ou plus accessoires comme que les poumons ou la peau. L'élimination rénale met en jeu le néphron, en commençant par le filtre glomérulaire pour les médicaments ou produits de réactions métaboliques sous forme libre et non ionisée et dont le poids moléculaire est inférieur à celui de l'albumine (70 000 Da) [4].

✦ **Le tubule proximal excrète ensuite les molécules médicamenteuses du plasma vers l'urine** par différents phénomènes actifs [5]. Puis, tout le long du tubule, les substances médicamenteuses liposolubles sont réabsorbées, tandis que celles qui sont hydrosolubles restent dans la lumière afin d'être excrétées.

Il peut être avancé qu'un médicament filtré qui n'est ni sécrété, ni réabsorbé possède la même clairance rénale que celle de la créatinine, celle-ci étant la valeur couramment utilisée pour évaluer la filtration glomérulaire.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.004

Sensibilité aux médicaments

✦ **Le rein est sensible aux médicaments** car son débit sanguin important entraîne une exposition près de 50 fois plus importante que les autres tissus. De plus, il a la plus grande surface endothéliale par gramme de tissus et la plus importante pression hydrostatique au niveau de ses capillaires. Lorsque l'urine se concentre, il existe également un risque de précipitation des médicaments en cristaux.

✦ **C'est pourquoi l'accumulation de ces métabolites,** lors d'une insuffisance rénale (IR), entraîne des problèmes de lésions rénales surajoutées et extrarénaux (tissu osseux, foie, système nerveux, organes hématopoïétiques) non négligeables.

L'exploration de la fonction rénale

L'exploration de la fonction rénale comprend l'étude des fonctions excrétrices, voire des fonctions endocrines. L'exploration de ces dernières se focalise sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), les prostaglandines d'origines rénales, l'impact médullaire de l'érythropoïétine (EPO) et les métabolites de la vitamine D [6], tandis que l'exploration des fonctions excrétrices comprend la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) de la créatinine et celle des fonctions tubulaires dont l'étude par l'ionogramme permet de faire la différence entre IR organique et IR fonctionnelle.

La clairance rénale d'une substance exogène ou endogène correspond à la somme des clairances suite à la filtration glomérulaire, à la sécrétion et à la réabsorption tubulaires, autrement dit au volume de plasma entièrement épuré lors du passage de cette molécule au niveau rénal. Elle s'exprime en millilitres par minute [7]. Il est considéré que la clairance correspond au DFG si la molécule utilisée n'est ni sécrétée, ni réabsorbée par le tubule rénal ; la quantité filtrée est ainsi égale à la quantité excrétée. Le DFG peut donc être mesuré grâce à une substance de concentration plasmatique constante, dont la filtration se fait librement, non métabolisée au niveau rénal, et non réabsorbée ou sécrétée par le tube rénal. Les molécules exogènes qui correspondent à cette description sont l'inuline, l'iohexol, les produits de contraste iodés ou les produits radioactifs de type acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) marqué au ^{51}Cr. Pour autant, la substance la plus couramment utilisée est une molécule endogène, la créatinine, car celle-ci évite l'administration d'un produit et est plus facilement dosée malgré une sécrétion tubulaire par le tube proximal minime physiologiquement mais pouvant être augmentée dans certaines situations [6,7].

Origine de la créatinine

La créatinine, ou N-méthyl-guanidino-glycine, est obtenue après déshydratation spontanée de la créatine.

Tableau 1. Valeurs normales de la créatininémie et de la créatininurie en fonction du sexe des patients [6].

	Hommes	Femmes
Créatininémie	60-115 µmol/L	50-105 µmol/L
Créatininurie	10-18 mmoles/24 h	9-12 mmoles/24 h

Cette dernière est synthétisée par le foie, le rein et le pancréas. Elle sert de support de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) au niveau des muscles et est transformée en créatinine au niveau musculaire. Déchet métabolique, elle est éliminée dans les urines par filtration glomérulaire totale et sécrétion au niveau du tube proximal [6].

Dosage de la créatinine

La créatinine peut être dosée dans le plasma (créatininémie) ou dans les urines prélevées sur 24 heures (créatininurie). Les méthodes de dosage au laboratoire peuvent être colorimétriques (méthode de Jaffé) mais sont de plus en plus enzymatiques car ces techniques sont les seules à permettre d'utiliser la formule CKD-EPI (*chronic kidney disease – epidemiology collaboration*) pour estimer le DFG. La méthode de référence pour standardiser les techniques couramment utilisées est la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse après dilution isotopique (IDMS) et purification par chromatographie d'échanges d'ions [6].

Les valeurs normales de la créatininémie et de la créatininurie sont fonction du sexe de l'individu *(tableau 1)*, mais aussi de l'âge (masse musculaire).

✦ **La créatininémie** ne dépend pas de l'alimentation, ni de l'hydratation. Elle est le reflet de la masse musculaire maigre, et est donc plus faible chez l'enfant et la femme. Son dosage est très utilisé dans le suivi des insuffisances rénales et dans la recherche de toxicités rénales médicamenteuses.

✦ **Le dosage de la créatininurie** est utilisé pour la recherche et l'évaluation du degré d'IR pour le calcul de la clairance rénale de la créatinine (Cl = UV/P).

Détermination du DFG

À partir de la créatininémie, différentes formules de calcul peuvent être utilisées ; elles prennent en compte la créatininémie et d'autres paramètres tels le poids, l'âge, le sexe et l'origine ethnique.

✦ **La formule la plus employée pour calculer la clairance de la créatinine ($Cl_{créat}$) reste celle de Cockcroft et Gault** *(encadré 1)*, qui estime la clairance en fonction du sexe, du poids (kg) et de l'âge (années). Première à avoir été établie, elle tend à surestimer la $Cl_{créat}$ chez l'individu en surpoids (syndrome œdémateux, obèses

Références

[1] Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. 2nd edition. Saint-Louis: Mosby; 1997.

[2] Gougoux A. La physiologie du rein et des liquides corporels. Quebec: Gaëtan Morin; 1998.

[3] Zimner-Rapuch S, Amet S, Janus N et al. Néphrotoxicité des médicaments. Revue francophone des laboratoires. 2013;455:75-81.

[4] Cochat P, Dubourg L. Rein et médicaments. EMC – Pédiatrie. 2004;1(2):171-85.

[5] Touitou Y. Pharmacologie. 11e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2007.

[6] Baudin B. L'exploration du rein en 2013. Revue francophone des laboratoires. 2013;451:39-53.

[7] Haute Autorité de santé (HAS). Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Rapport d'évaluation. Décembre 2011. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1064297/en/assessment-of-glomerular-filtration-rate-and-serum-creatinine-levels-in-the-diagnosis-of-chronic-kidney-disease-in-adults-brief-inahta

[8] Brucker ME, Krummel T, Bazin D et al. Néphrologie & Thérapeutique 3. Diagnostic précoce de l'insuffisance rénale. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2007.

[9] Sales JP ; Haute Autorité de santé (HAS). Réponse de la HAS à la lettre du SJBM sur la fonction rénale. www.sjbm.fr/Archives/2014/02/R%C3%A9ponse-HAS-Fonction-R%C3%A9nale.pdf

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Encadré 1. Formule de Cockcroft et Gault

- $Cl_{créat}$ (homme) = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1{,}23}{\text{Créatininémie } (\mu mol/L)}$
- $Cl_{créat}$ (femme) = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1{,}04}{\text{Créatininémie } (\mu mol/L)}$

Encadré 2. Formule MDRD *(modification of the diet in renal disease)*

DFG (mL/min/1,73 m^2) = 175 x (créatininémie x 0,0113)$^{-1,154}$ × âge$^{-0,203}$ (x 0,742 si c'est une femme, x 1,212 si c'est un Afro-américain).

> 30 kg/m^2) mais aussi maigre (< 20 kg/m^2), et à la sous-estimer chez le sujet normal d'autant qu'il est âgé. Elle n'est pas utilisable chez la femme enceinte et l'enfant [8]. Le DFG calculé est surestimé par sa sécrétion tubulaire, notamment par compétition avec certains médicaments, principalement chez la personne âgée.

✦ **D'autres formules ont été établies,** notamment les formules dites MDRD *(modification of the diet in renal disease)*. La formule présentée dans l'*encadré 2* permet de tenir compte de l'âge (années), de l'origine ethnique (Afro-américains ou non) mais pas de l'indice de masse corporelle (IMC). Établie sur une population de sujets insuffisants rénaux, elle est précise pour les patients dont le DFG est proche de 40 mL/min. Cependant, elle sous-estime le DFG des personnes chez lesquelles il est compris entre 60 et 120 mL/min (évaluation en comparaison de la mesure par inuline).

La dernière formule proposée est l'équation CKD-EPI, établie sur une large population (11 000 individus), notamment des patients ayant une fonction rénale normale *(encadré 3)*. Elle est plus précise que la formule MDRD dans la fourchette “normale” des patients. Sa limite réside dans la population étudiée où les personnes âgées et les minorités ethniques sont peu représentées. Elle nécessite obligatoirement un dosage de la créatininémie par la méthode enzymatique.

✦ **Actuellement, en France, la posologie des médicaments présentant une élimination rénale est adaptée en grande partie grâce à la formule de Cockcroft et Gault,** issue des recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 2002, confirmées au *Journal Officiel* du 27 février 2003 et dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des molécules concernées [6]. En 2009, la Société française de néphrologie (SFN) a publié des recommandations différentes pour la pratique clinique en privilégiant l'utilisation de l'équation MDRD dans de nombreuses

Encadré 3. Équation CKD-EPI *(chronic kidney disease – epidemiology collaboration)*

DFG (mL/min/1,73 m^2) = 141 x min (créatininémie/k)^a × max (créatininémie/k)$^{-1,209}$ x 0,993$^{\text{âge}}$ (x 1,108 si femme, x 1,159 si c'est un Afro-américain)[1].

[1] k = 62 et a = -0,329 si c'est une femme ; k = 80 et a = -0,411 si c'est un homme.

circonstances, notamment lorsque la masse musculaire ou la production de créatinine sont anormales (obésité, amputation, paraplégie, dénutrition). Cette formule est validée pour les patients de 18 à 70 ans mais, pour les valeurs supérieures à 60 mL/min/1,73 m^2, sera uniquement indiqué : DFG > 60 mL/min/1,73 m^2.

✦ **Avec ces trois formules différentes,** utilisables selon la situation, l'évaluation de la fonction rénale devient complexe. Dans une lettre datant du 17 février 2014 adressée au Syndicat des jeunes biologistes médicaux (SJBM), la Haute Autorité de santé (HAS) précise les recommandations de cet exercice en expliquant qu'« *avant de réaliser une évaluation de la fonction rénale, il convient de connaître les conditions de prescription d'une évaluation de la fonction rénale :*

- *si celle-ci se fait dans le cadre du diagnostic ou du suivi d'une insuffisance rénale chronique, il convient alors d'estimer le débit de filtration glomérulaire par l'équation CKD-EPI* [si le laboratoire utilise la technique enzymatique de dosage] *;*
- *si celle-ci se fait dans le cadre de l'adaptation des posologies d'un médicament (et uniquement dans ce cadre) il est nécessaire d'estimer encore la clairance de la créatinine par l'équation de Cockcroft & Gault* » [9].

✦ **De manière générale, pour un même patient, il convient de toujours utiliser la même formule pour estimer le DFG,** et de mentionner obligatoirement sur le compte rendu de biologie médicale les valeurs antérieures afin d'établir la progression de l'atteinte rénale [5].

Il existe d'autres marqueurs de l'IR tel que la cystatine C, la β2-microglobuline et la NGAL sérique *(neutrophil gelatinase associated lipocalin)*. Seul le dernier marqueur a été retenu comme marqueur de gravité de l'IR. Cependant, l'association des marqueurs cystatine C et créatinine plasmatique serait une avancée dans la détection précoce des insuffisances rénales chroniques.

Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse

Les maladies rénales sont caractérisées par une évolution asymptomatique. L'insuffisance rénale recouvre divers mécanismes physiopathologiques. Un certain nombre de spécialités peuvent altérer le fonctionnement des reins. Il est donc nécessaire de prendre des précautions dans la gestion des médicaments chez les patients insuffisants rénaux. La consommation de produits d'automédication et de compléments alimentaires doit amener le pharmacien à la plus grande des vigilances.

Mots clés - anticancéreux ; anti-inflammatoire non stéroïdien ; automédication ; complément alimentaire ; insuffisance rénale ; néphrotoxicité

Kidney failure and drug-induced nephrotoxicity. Kidney diseases are characterised by an asymptomatic evolution. Kidney failure encompasses various pathophysiological mechanisms. A certain number of specialities can impair kidney function. It is therefore necessary to take precautions in the management of medicines in patients with kidney failure. The pharmacist must be particularly vigilant in cases of self-medication and the consumption of dietary supplements.

Keywords - anticancer drugs; dietary supplement; kidney failure; nephrotoxicity; nonsteroidal anti-inflammatory drug; self-medication

Hélène LERIVEREND[a]
Pharmacien adjoint
Nicolas CLERE[b]
Maître de conférences des Universités
Sébastien FAURE[b,*]
Professeur des Universités

[a] 111 avenue de la Forêt, 72110 Bonnétable, France
[b] UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

L'insuffisance rénale (IR) correspond à l'altération du fonctionnement des reins qui ne filtrent plus correctement le sang. Il est question d'insuffisance rénale aiguë (IRA) lorsque le dysfonctionnement est transitoire et réversible, et d'insuffisance rénale chronique (IRC) lorsque la destruction est irréversible et perdure depuis plus de trois mois [1].

L'insuffisance rénale

L'IR résulte de néphropathies classées en fonction de leurs données histologiques : les atteintes rénales avec des lésions du glomérule sont appelées néphropathies glomérulaires, celles dont les lésions sont essentiellement situées dans l'espace interstitiel et dans la partie tubulaire correspondent aux néphropathies tubulo-interstitielles, celles enfin touchant les artères du rein sont nommées néphropathies vasculaires. D'autres maladies rénales telles que les tumeurs ou les anomalies congénitales du développement rénal entrent dans cette classification [2].

L'IRA apparaît dans la plupart des cas après une agression comme une chute brutale et transitoire de la pression artérielle suite à une hémorragie, une infection générale, une obstruction ou encore une intoxication médicamenteuse. Dans ce cas, le processus est majoritairement réversible et les reins retrouvent spontanément leur fonctionnement normal après traitement. L'IRC, quant à elle, fait suite à une destruction progressive et irréversible des structures rénales du fait de pathologies comme le diabète et l'hypertension.

L'insuffisance rénale aiguë

✦ **L'IRA correspond à une perte brutale des fonctions du rein,** et s'exprime à travers la rétention de produits organiques normalement éliminés et par une dysrégulation de l'homéostasie hydrominérale et acido-basique. Elle peut atteindre des reins sains ou se présenter comme une poussée aiguë d'une IRC déjà présente [3]. Elle est généralement réversible spontanément ou par traitement de la cause. La vitesse de récupération dépend de son origine.

L'incidence de l'IRA à l'admission dans un hôpital général de patients, dont un tiers avait plus de 70 ans, a été évaluée entre 0,7 et 1 % [4,5]. Il faut souligner la responsabilité croissante de la iatrogénie en tant que facteur de risque de l'IRA chez le sujet âgé qui est souvent polymédiqué.

✦ **Sont particulièrement exposés au risque d'IRA, les patients :**

- âgés de plus de 60 ans ;
- vasculaires ou insuffisants cardiaques ;
- insuffisants hépatiques ;
- souffrant de diabète non insulinodépendant ;

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.005

Tableau 1. **Étiologies des IRA prérénales ou fonctionnelles [6].**

Événements diminuant la pression de perfusion rénale	Événements provoquant une constriction des artérioles afférentes	Événements provoquant une vasodilatation des artérioles efférentes
Hypovolémie extracellulaire liée à : une déperdition par vomissements, diarrhée, hémorragie, brûlure, coup de chaleur, diurèse... ; une séquestration par rhabdomyolyse, pancréatite, état septique débutant, chirurgie intra-abdominale... Diminution du débit cardiaque Médicaments : antihypertenseurs	Augmentation de facteurs constricteurs : adrénaline circulante, angiotensine II, endothélines, augmentation de la neurotransmission adrénergique rénale Diminution des agents vasodilatateurs : monoxyde d'azote, bradykinine, eicosanoïdes Médicaments : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ciclosporine, amphotéricine B, produits de contraste radiologique Autre : infection débutante, insuffisance hépatocellulaire, maladies œdémateuses, état d'hypovolémie	Médicaments : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine ou du récepteur de l'angiotensine

IRA : insuffisance rénale aiguë.

Tableau 2. **Étiologies des IRA rénales ou organiques [3].**

Nécroses tubulaires aiguës	Néphrites interstitielles	Néphropathies glomérulaires aiguës	Néphropathies vasculaires aiguës
Ischémie induite par : choc septique, anaphylactique, hypovolémique, cardiogénique ou hémorragique Toxicité médicamenteuse directe : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aminosides, cisplatine, produits de contraste iodés, amphotéricine B, céphalosporines de 1re génération, ciclosporine et tacrolimus Précipitation intra-lobulaire : méthothrexate, aciclovir et autre inhibiteur de protéases, sulfamide, chaînes légères d'immunoglobulines, crixivan, hémoglobine en cas d'hémolyse, myoglobine	Origine infectieuse : pyélonéphrites aiguës, fièvre hémorragique virale, leptospiroses Origine immuno-allergique : sulfamides, AINS, ampicilline, fluoroquinolone, méticilline Hypercalcémie, hyperuricémie, hyperoxalurie	Glomérulonéphrites post-infectieuses Glomérulonéphrites endo- et extra-capillaires : lupus, purpura rhumatoïde, cryoblobulinémie, syndrome de Goodpasture Glomérulonéphrites post-infectieuses : maladie de Wegener, polyangéite microscopique	Syndrome hémolytique et urémique Situations d'emboles de cristaux de cholestérol Thromboses et embolies des artères rénales

IRA : insuffisance rénale aiguë.

- tabagiques fumant plus de 20 cigarettes par jour ;
- ayant été exposés à des médicaments ou produits néphrotoxiques, notamment les produits de contraste iodés.

✦ **Les signes d'alerte de l'IRA** sont :

- l'élévation importante de la créatininémie (≥ 26,5 µmol/L ou 1,5 fois le taux de base) avec des reins de taille normale ;
- une baisse importante de la diurèse (≤ 0,5 mL/kg/h durant plus de 6 heures), le rein ne sécrétant pas d'urine car la vessie est vide (sans rétention urinaire).

✦ **Trois types d'IRA** sont distingués :

- prérénales ou fonctionnelles, qui représentent 25 % des IRA ;
- rénales ou organiques, qui représentent 65 % des IRA ;
- post-rénales ou obstructives, qui constituent 5 à 15 % des IRA.

L'IRA prérénale ou fonctionnelle

✦ **L'IRA est dite prérénale s'il y a hypoperfusion rénale** ; le rein ne reçoit pas suffisamment d'apport sanguin. La récupération de la fonction rénale peut être complète si elle est prise en charge suffisamment tôt. Cependant, si elle n'est pas stoppée, l'IRA fonctionnelle peut évoluer en IRA organique *(tableau 1)* [6].

✦ **Le traitement des IRA fonctionnelles** provoquées par une déshydratation extracellulaire ou à une hypovolémie consiste à rétablir une volémie efficace. Lorsque le médicament est en cause, l'IRA évolue favorablement après arrêt du traitement.

L'IRA rénale ou organique

✦ **Les IRA organiques sont la conséquence d'une lésion touchant le tissu rénal** et les principales causes

Tableau 3. Étiologies des IRA post-rénales ou obstructives [3].

Causes intrarénales	Causes extrarénales
Précipitation tubulaire de cristaux insolubles ou lithiase : acide oxalique, acide urique, méthotrexate, aciclovir, sulfonamide, indinavir Néoplasie Adénopathie	Fibrose rétro-péritonéale Endométriose Traumatisme Tuberculose

IRA : insuffisance rénale aiguë.

Tableau 4. Symptômes cliniques et biologiques de la maladie rénale chronique [9].

Symptômes cliniques	Symptômes biologiques
Asthénie (surtout à l'effort) accompagnée d'essoufflement, de troubles du sommeil, de difficultés de concentration Pollakiurie et nocturie Anorexie Dégoût vis-à-vis de certains aliments, notamment la viande (accumulation de l'urée dans le sang) Peau prurigineuse et sèche Présence de crampes et d'œdèmes	Augmentation du taux de la créatininémie, de la kaliémie, de la phosphorémie, de l'urémie et de l'uricémie Diminution de la vitamine D sous sa forme active (défaut d'hydroxylation) entraînant une baisse de l'absorption du calcium, d'où une hypocalcémie Anémie hémolytique, par diminution de la synthèse d'érythropoïétine Hypertension artérielle par augmentation de la synthèse de rénine avec rétention hydrosodée

sont les nécroses tubulaires aiguës (NTA), toxiques ou ischémiques *(tableau 2)*.

✦ **Les IRA organiques rénales sont prises en charge**, en fonction de leur étiologie, par des traitements symptomatiques et préventifs afin de lutter contre les complications. Par exemple, un traitement antibiotique est mis en place lors d'une néphrite interstitielle aiguë infectieuse, ou encore en cas de traitement par corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs s'il s'agit d'une néphrite interstitielle aiguë immunoallergique ou d'une néphropathie glomérulaire aiguë. Les néphropathies vasculaires aiguës présentant un syndrome hémolytique et urémique sont traitées par apport de plasma et d'un anticorps anti-protéine C5 du complément, l'éculizumab. Parfois, les séances d'épuration extrarénale par hémodialyse sont nécessaires, notamment lors de complications telles que l'hyperkaliémie, l'œdème aigu pulmonaire avec hyponatrémie sévère ou encore l'acidose métabolique sévère [3].

L'IRA post-rénale ou obstructive

✦ **Les IRA post-rénales ou obstructives sont observées en présence d'un obstacle au niveau des voies urinaires** : les causes sont soit intrarénales (tubulaires), soit extrarénales. Ces obstacles ralentissent l'écoulement de l'urine, ce qui entraîne l'augmentation de la pression hydrostatique urinaire au sein de la capsule de Bowman et, par voie de conséquence, provoque la diminution de la pression de filtration glomérulaire *(tableau 3)*.

✦ **Le traitement de l'IRA post-rénale consiste à enlever l'obstacle** ou, si ceci n'est pas possible dans un premier temps, à poser une sonde urinaire qui permettra par la suite un traitement de la cause.

L'insuffisance rénale chronique

✦ **L'IRC est caractérisée par la perte progressive, permanente et irréversible des fonctions rénales** et fait suite à la réduction du parenchyme rénal [6]. Cependant, les néphrons restant fonctionnels s'adaptent à l'augmentation de travail pour assurer le maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes, ainsi que l'excrétion des corps azotés. Malheureusement, cette augmentation de travail conduit à la destruction progressive de ces néphrons et retarde le diagnostic d'IRC par manque de signes d'alerte. En 2012, l'étude Mona Lisa a montré que la prévalence d'IRC (débit de filtration glomérulaire [DFG] compris entre 60 et 15 mL/min/1,73 m^2) était de 8,2 % entre 35 et 74,9 ans [7].

✦ **L'IRC est diagnostiquée par la baisse du DFG** dont la valeur normale est de 120 mL/min par 1,73 m^2. En France, elle est définie par la Haute Autorité de santé (HAS) par un DFG inférieur à 60 mL/min par 1,73 m^2 [8]. Une IRC répond donc à la perte d'au moins la moitié des néphrons.

✦ **Les symptômes cliniques liés à la maladie rénale chronique (MRC)** sont surtout dus au syndrome urémique *(tableau 4)* [9]. La classification de la MRC utilisée aujourd'hui est universelle. Elle permet de distinguer cinq stades d'évolution de la pathologie rénale *(tableau 5)*. Toutefois, elle ne prend pas en compte l'âge des sujets. Il est donc important, chez les patients âgés, de distinguer les causes physiologiques normales de diminution de leur fonction rénale des causes qui sont réellement liées à une maladie rénale évolutive.

En 2010, plus de 70 000 personnes souffraient d'insuffisance rénale terminale (IRT) en France. Cette incidence n'évolue pas, mis à part chez les plus de 75 ans et les diabétiques chez qui elle augmente d'année en

Tableau 5. Classification universelle et définition des stades de la maladie rénale chronique [9].

Stades	DFG (mL/min/1,73 m²)	Définition
1	> 90	MRC avec DFG normal mais existence de marqueurs de l'atteinte rénale
2	60-89	MRC avec légère diminution du DFG
3A	45-59	IRC modérée
3B	30-44	
4	15-29	IRC sévère
5	< 15	IRC terminale

DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRC : insuffisance rénale chronique ; MRC : maladie rénale chronique.

Les médicaments à marge thérapeutique étroite

Le patient insuffisant rénal présente un risque plus important de souffrir de surdosage (donc d'effets secondaires) lors de la prise de médicaments à marge thérapeutique étroite par rapport à la population générale. Ceci s'applique en particulier aux molécules à marge thérapeutique étroite ayant une élimination rénale comme la digoxine, la lévothyroxine, les antiépileptiques, les anticoagulants oraux ou le lithium.

année [10]. Les néphropathies entraînant une IRT par dialyse sont, par ordre croissant, les pyélonéphrites (5 %), les polykystoses (6,6 %), les glomérulonéphrites chroniques primitives (14,6 %), les causes autres que des néphropathies (15,8 %), les néphropathies diabétiques (20,3 %) et les néphropathies hypertensives ou vasculaires (22,8 %). Dans 50 % des cas, l'IRT fait suite à une hypertension artérielle (HTA) ou à un diabète, principalement de type 2.

Les néphrotoxicités médicamenteuses

✦ **La plupart des médicaments peuvent entraîner une IR** lorsqu'ils sont absorbés en quantité toxique. De même, une IRA médicamenteuse peut devenir chronique si la prise en charge est tardive [11]. En 2013, la néphrotoxicité secondaire à un médicament représentait 15 à 27 % des IRA [12]. Le taux de survie varie de 46 à 74 % selon les facteurs de risque et de comorbidité et la sévérité de l'atteinte. De plus, lorsque le recours à l'épuration extrarénale est nécessaire, il faut, dans 60 à 70 % des cas, 90 jours pour restaurer une fonction rénale suffisante et permettre l'arrêt de la dialyse.

✦ **L'association de molécules néphrotoxiques** est fréquente. Une étude menée en 2006 dans des services de rhumatologie et de médecine interne a montré que sur 808 personnes hospitalisées, 25 % présentaient une IR modérée, voire terminale, et que tous les patients mis à part six absorbaient au moins deux molécules néphrotoxiques ou à des posologies non adaptées à la fonction rénale [13].

Encadré 1. Facteurs de risque de néphrotoxicité [14]

✦ **Facteurs de risque liés au médicament :**

- au médicament lui-même : néphrotoxicité intrinsèque ; non-adaptation de la dose ; traitement à durée prolongée ; voie et vitesse d'administration ; exposition répétée ;
- à l'association de médicaments : association ou utilisation rapprochée de molécules néphrotoxiques (produits de contraste iodés, aminoside, anti-inflammatoires non stéroïdiens, cisplatine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion…) ; interactions médicamenteuses.

✦ **Facteurs de risque liés au patient : âge > 60 ans ;** insuffisance rénale préexistante, transplantation rénale ; comorbidités (insuffisance cardiaque, diabète) ; déplétion volumique, déshydratation ; hypovolémie relative (insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique) ; acidose ; hyperuricémie ; infection, choc septique.

Chez les personnes âgées, l'incidence de l'IRA peut atteindre 60 % [14]. La néphrotoxicité médicamenteuse peut être due à un ou plusieurs facteurs : le médicament lui-même, l'association de médicaments ou le patient *(encadré 1)*.

Mécanismes des lésions rénales provoquées par les médicaments

Il existe une forte prédominance des mécanismes aigus lors de l'atteinte du rein par des toxiques. Ceux-ci persistent uniquement tant que dure le traitement mais peuvent conduire à une atteinte rénale chronique, voire une IRC terminale si l'atteinte est trop importante. De la même manière que les IRA, les néphrotoxicités médicamenteuses aiguës peuvent être classées en atteintes fonctionnelles, organiques ou par obstacle selon la molécule *(tableau 6)*.

Tableau 6. Mécanismes lésionnels en fonction de l'atteinte rénale.

Types d'atteinte	Mécanismes de lésion
Atteinte médicamenteuse prérénale ou fonctionnelle	Déplétion sodée (diurétiques) Trouble hémodynamique avec hypoperfusion rénale par : interférence avec le SRAA (IEC, ARA II) ; interférence avec la synthèse de prostaglandines (AINS) ; interférence par vasoconstriction des artères glomérulaires (ciclosporine/tacrolimus)
Atteinte médicamenteuse rénale ou organique	Néphropathies tubulaires médicamenteuses (nécrose tubulaire aiguë, diabète insipide néphrogénique) : ifosfamide, phénytoïne, valproate, amphotéricine B, cisplatine, aminosides, céphalosporines, lithium Néphropathies interstitielles médicamenteuses (néphrite interstitielle aiguë) : ß-lactamines, sulfaméthoxazole-trimétoprime, rifampicine, AINS, allopurinol, diurétiques thiazidiques ou furosémide, cimétidine, IPP Néphropathies glomérulaires : captopril, AINS, rifampicine Néphropathies vasculaires (angéite, syndrome hémolytique et urémique) : pénicillines, AINS, cyclines, allopurinol, ciclosporine, tacrolimus, clopidogrel, valaciclovir
Atteinte médicamenteuse post-rénale ou obstructive	Par cristallurie, lithiase ou néphrocalcinose : méthotrexate, sulfamides, allopurinol, quinolones En favorisant la précipitation du calcium, des oxalates et de l'acide urique : furosémide, acétazolamide, vitamine D

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.

Tableau 7. Principaux médicaments et mécanismes impliqués dans le risque de néphrotoxicité.

Famille de médicament	Médicament	DFG (mL/min)	Effet	Conseil ou alternative
Antalgiques	Morphine	< 50	Augmentation de métabolite actif	Adapter la posologie à l'efficacité antalgique et à la survenue d'effets indésirables ou remplacer par du fentanyl
	AINS	< 30	IRA	Remplacer par du paracétamol, limiter les AINS à de courtes durées avec un contrôle préalable et régulier de la fonction rénale
	Tramadol	< 30	Majoration de la iatrogénie par augmentation de la demi-vie	Réduire la fréquence d'administration à deux ou trois prises/jour et la dose à 200 mg/jour
Anti-infectieux	Aciclovir	< 30	Majoration de la iatrogénie	Adapter la dose élevée indiquée dans le zona à 800 mg trois fois/jour
	Amoxicilline	< 30	Majoration de la iatrogénie	Allonger l'intervalle entre deux doses jusqu'à 12 heures pour limiter à deux prises/jour à dose standard ou changer d'antibiotique
	Clarithromycine	< 30	Majoration de la iatrogénie	Diviser par deux la dose normale en respectant l'intervalle habituel entre les prises
	Ciprofloxacine	< 30	Majoration de la iatrogénie	Pas d'ajustement en cas de dose unique ; diviser la dose par deux en cas d'administrations multiples
	Cotrimoxazole	< 30	Majoration de la iatrogénie	Diviser la dose par deux, doubler l'intervalle entre les prises ou changer d'antibiotique

Tableau 7. **(Suite)**

Famille de médicament	Médicament	DFG (mL/min)	Effet	Conseil ou alternative
Anti-infectieux	Famciclovir	< 50	Majoration de la iatrogénie	Si DFG entre 30 et 50 mL/min : donner une dose normale une fois/jour Si DFG entre 10 et 30 mL/min : diviser la dose par deux, une fois/jour
	Fluconazole	< 50	Majoration de la iatrogénie	Pas d'ajustement en cas de dose unique ; en cas d'administrations multiples, donner une dose d'attaque normale et diviser les doses d'entretien par deux
	Nitrofurantoine	< 50	Risque de neuropathie toxique par accumulation	CI : remplacer par le triméthoprime (dose normale pendant trois jours, puis demi-dose)
	Norfloxacine	< 50	Majoration de la iatrogénie	Changer d'antibiotique
	Ofloxacine	< 50	Majoration de la iatrogénie	Pas d'ajustement en cas de dose unique ; en cas d'administrations multiples, diviser la dose par deux si DFG entre 30 et 50 mL/min et par quatre si DFG entre 10 et 30 mL/min
	Tétracycline	< 30	Majoration de la iatrogénie	Administrer 250 mg une fois/jour en dose d'entretien
	Valaciclovir	< 80	Majoration de la iatrogénie	Réduire la dose en fonction de la clairance et de l'indication (voir RCP)
Antidiabétiques	Metformine	< 60	Risque d'acidose lactique par accumulation	Si DFG entre 45 et 60 mL/min : 1 000 mg/jour maximum Si DFG < 45 mL/min : CI
	Sulfamides	< 50	Risque d'hypoglycémie par accumulation	Diviser la dose par deux, passer à l'insuline
Antihypertenseurs	Amiloride	< 50	Hyperkaliémie (CI si DFG entre 10 et 30 mL/min)	Contrôler régulièrement la kaliémie
	Aténolol	< 30	Majoration de la iatrogénie	Remplacer par le métoprolol ou diviser la dose par deux
	Bisoprolol	< 30	Réduction de l'excrétion	Diviser la dose par deux (maximum 10 mg/jour)
	Digoxine	< 50	Toxicité (nausées, troubles visuels, délires) et arythmie	Si DFG entre 10 et 50 mL/min : diviser par deux la dose de charge, puis dose initiale d'entretien : 1,125 mg/jour
	Furosémide/ buténamide	< 30	Meilleure biodisponibilité du buténamide	Débuter avec dose normale et augmenter si nécessaire (maximum 1 000 mg de furosémide et 10 mg de buténamide/jour)
	Nébivolol	< 50	Majoration de la iatrogénie	Adapter en fonction de la tolérance
	IEC et ARA II	< 30/50	Majoration de la iatrogénie	Ajuster la dose. Pas d'ajustement pour le finopril et les ARA II (sauf l'olmésartan) jusqu'à un DFG de 10 mL/min
	Solatol	< 50	Majoration de la iatrogénie	Réduire la dose et doubler l'intervalle entre les prises. Si DFG entre 30 et 50 mL/min : maximum 160 mg/jour Si DFG entre 10 et 30 mL/min : maximum 80 mg/jour

Tableau 7. (Suite)

Famille de médicament	Médicament	DFG (mL/min)	Effet	Conseil ou alternative
Antihypertenseurs	Spironolactone	< 50	Hyperkaliémie	Contrôler la kaliémie tous les semestres
	Thiazidiques	< 50	Perte d'efficacité en cas de DFG < 30 mL/min	Associer un diurétique de l'anse Si DFG entre 30 et 50 mL/min : débuter par 12,5 mg d'hydrochlorotiazide une fois/jour, puis augmenter si nécessaire
Antiulcéreux et antiémétiques	Anti-H_2 (cimétidine)	< 50	Majoration de la iatrogénie	Diviser la dose journalière par deux
	Métoclopramide	< 50	Majoration de la iatrogénie	Diviser la dose par deux ou remplacer par la dompéridone
Antihistaminiques	(Lévo)cétirizine / féxofénadine	< 50	Majoration de la iatrogénie	Diviser la dose par deux ou remplacer par la (des)loratadine
Antigoutteux	Allopurinol	< 80	Majoration de la iatrogénie	Ajuster la dose d'entretien : si DFG entre 50 et 80 mL/min : 300 mg/jour ; entre 30 et 50 mL/min : 200 mg/jour ; entre 10 et 30 mL/min : 100 mg/jour
	Colchicine	< 50	Majoration de la iatrogénie	Réduire la dose à 0,5 mg/jour au maximum

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; CI : contre-indication ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; RCP : résumé des caractéristiques du produit.
D'après : Société scientifique de médecine générale (SSMG). Insuffisance rénale chronique. Recommandation de bonnes pratiques. Mai 2012.

Tableau 8. Compléments alimentaires potentiellement néphrotoxiques.

Compléments alimentaires	Néphrotoxicité
Acide ascorbique ou vitamine C	IRA par obstruction
Aristolochia fanghi	IRC évoluant rapidement vers une IRT
Artemisia absinthium	IRA par rhabdomyolyse
Chrome	Néphrite interstitielle Nécrose tubulaire aiguë
Compléments alimentaires hyperprotéinés	Hyperfiltration glomérulaire
Cranberry	Néphrolithiases par hyperoxalurie
Créatine	Néphrite interstitielle réversible, rhabdomyolyse avec myoglobinurie et IRA secondaire
Éphédra	Néphrolithiases (calculs d'éphédrine, norphédrine et/ou pseudoéphédrine)
Germanium	IRC avec dégénérescence tubulaire
Harpagophytum procubens	Aggravation d'IRC en IRT
***Larrea tridentata* (chaparral)**	Maladie rénale cystique Adénocarcinome rénal
L-Lysine	Dysfonction tubulaire proximale : syndrome de Fanconi (glycosurie, amino-acidurie, phosphaturie)
Réglisse	IRA anuriques et des tubulopathies suite à une rhabdomyolyse hypokaliémique
Yohimbe	Lupus érythémateux induit avec atteinte rénale

IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IRT : insuffisance rénale terminale.

Références

[1] Institut national de la santé et de la recherche médical (Inserm). Insuffisance rénale. Mars 2012. www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/insuffisance-renale

[2] Noël LH. Atlas de pathologie rénale. Paris: Flammarion Médecine Science; 2008.

[3] Lacour B, Massy Z. L'insuffisance rénale aiguë. Revue francophone des laboratoires. 2013;451:59-73.

[4] Moonen M, Faipont V, Radermacher L et al. L'insuffisance rénale aiguë : du concept à la pratique. Néphrologie & Thérapeutique. 2011(3);7:172-7.

[5] Lautrette A, Heng AE, Jaubert D et al. Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé. Néphrologie & Thérapeutique. 2012;8(1):57-62.

[6] Lacour B, Massy Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Revue francophone des laboratoires. 2013;451:59-73.

[7] Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D et al. Estimation et caractérisation de l'insuffisance rénale chronique en France. Annales de cardiologie et d'angéiologie. 2012;61:239-44.

[8] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Septembre 2002. www.has-sante.fr

[9] Legendre C. Maladie rénale chronique. La revue du praticien. 2012;62(1):27-75.

[10] Stengel B. L'insuffisance rénale chronique : une épidémie ? La Presse Médicale. 2011;40(11):1020-7.

[11] Lord A, Menard C. La néphrotoxicité médicamenteuse comment limiter les dégâts ? Le Médecin du Québec. 2002;37(6):55-9.

[12] Zimner-Rapuch S, Amet S, Janus N et al. Néphrotoxicité des médicaments. Revue francophone des laboratoires. 2013;455:75-81.



De manière générale, le rein subit un veillissement physiologique à partir de de 50 ans.

Vigilance en cas d'automédication

Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique connue ou non sont considérés comme étant à haut risque dans toute forme de médication, en particulier en cas d'automédication sous forme de compléments alimentaires (vitamines, minéraux, oligo-éléments, protéines, acides aminés, phytothérapie) ou allopathique (anti-inflammatoires non stéroïdiens, laxatifs).

Néphrotoxicité et IRC

✦ **De manière générale, entre l'âge de 50 et 80 ans, le rein subit un vieillissement physiologique** avec une modification structurale (diminution de sa masse rénale de 10 % chez la femme et de 20 % chez l'homme) entraînant une réduction néphronique qui peut atteindre jusqu'à 40 % des glomérules. De plus, des modifications fonctionnelles (artérielles et tubulaires) génèrent une diminution du DFG de 0,5 à 1 mL/min/1,73 m^2 en moyenne par an chez 60 % des patients de plus de 40 ans. Ceci a pour conséquence un retard d'adaptation de la fonction rénale face aux variations métabolique de l'organisme [15].

✦ **La néphrotoxicité des médicaments lors de l'IRC** dépend soit de la molécule qui est elle-même néphrotoxique, soit de la fonction rénale altérée qui modifie la pharmacocinétique des médicaments.

✦ **Divers facteurs environnementaux et/ou individuels** sont susceptibles d'entraîner un vieillissement accéléré du rein :
- des mécanismes cellulaires et moléculaires comme le stress oxydant ;
- des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, obésité, dyslipidémie, tabac) ;
- des facteurs génétiques (sexe, ethnie) ;
- la présence de maladies rénales avec protéinurie (atteintes glomérulaires) ;
- les médicaments.

✦ **Dans le cas d'une mauvaise adaptation posologique,** soit par ignorance de l'atteinte rénale, soit par manque d'adaptation de la posologie chez ces malades, la prise de certaines spécialités peut devenir néfaste et/ou repousser la mise en place d'une prise en charge efficace.

✦ **Quel que soit le stade de l'IR,** en particulier chez les personnes âgées qui sont plus facilement exposées, il convient d'être vigilant lors de la prise de médicaments néphrotoxiques et éviter, dans la mesure du possible, l'association de ces molécules. En effet, certaines classes de médicaments sont liées à une incidence importante de néphrotoxicité, ce qui appelle une l'attention particulière *(tableau 7)*.

✦ **La néphrotoxicité des compléments alimentaires** n'est pas très connue. Seuls des événements spectaculaires ont permis de mettre en alerte les autorités sanitaires car la néphrotoxicité s'exprime en général par des signes peu spécifiques témoignant d'une atteinte tubulaire, interstitielle et, plus exceptionnellement, vasculaire ou glomérulaire dépendant de la substance toxique. Plusieurs publications témoignent de cette toxicité particulière vis-à-vis des compléments alimentaires, notamment de la créatine, des produits hyperprotéinés, de l'acide ascorbique et de la phytothérapie *(tableau 8)* [16,17].

Références

[13] Zimner-Rapuch S, Amet S, Janus N et al. Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux chroniques et évaluation de la fonction rénale : focus sur les patients de cardiologie. Annales de cardiologie et d'angéiologie. 2015;64(1):1-8.

[14] Karie S, Launay-Vache V, Deray G et al. Toxicité rénale des médicaments. Néphrologie et Thérapeutique. 2010;6:47-83.

[15] Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F et al. Vieillissement rénal : facteurs de risque et néphroprotection. La Presse Médicale. 2009;38(11):1667-79.

[16] Dori O, Humbert A, Burnier M et al. Risques rénaux des compléments alimentaires : une cause ignorée. Revue Médicale Suisse. 2014;10:498-503.

[17] Gabardi S, Munz K, Ulbricht C. A review of dietary supplement-indiced renal dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2007;2:757-65.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Connaissance de la fonction rénale lors de la délivrance de médicaments : une avancée dans la prise en charge

La prévention de la maladie rénale est l'affaire de tous les professionnels de santé. Le pharmacien doit prendre en compte tous les médicaments susceptibles d'engendrer des effets iatrogènes au niveau rénal, notamment par l'intermédiaire du dossier pharmaceutique, et dispenser des conseils visant à réduire les risques. Les principales limites de son action résident dans les difficultés à obtenir les résultats biologiques.

Mots clés - clairance de la créatinine ; éducation thérapeutique ; iatrogénie ; maladie rénale ; officine ; prévention

Knowledge of the kidney function when dispensing drugs: progress in patient management. The prevention of kidney disease concerns all health professionals. The pharmacist must be aware of all the drugs which could cause damage within the kidney, by referring notably to the drug master file, and give advice with the aim of reducing the risks. The main limits of their action lie in the difficulty of obtaining the results of laboratory tests.

Keywords - community pharmacy; creatinine clearance; iatrogenesis; kidney disease; prevention; therapeutic education

Hélène LERIVEREND[a]
Pharmacien adjoint
Johanna RABILLET[b]
Docteur en pharmacie
Sébastien FAURE[c,*]
Professeur des Universités

[a] 111 avenue de la Forêt, 72110 Bonnétable, France

[b] 5 rue Saint-Léonard, 49100 Angers, France

[c] UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

La connaissance de la fonction rénale lors de la délivrance des médicaments, des compléments alimentaires et des plantes est une des clés permettant la prévention des maladies rénales chez les patients à risque. Cependant, la prévention des maladies rénales chroniques (MRC) doit être ciblée sur les patients présentant :

- soit un ou plusieurs facteurs de risque de survenue (âge > 60 ans, obésité, pression artérielle > 125/75 mmHg, infections urinaires récidivantes…) ;
- soit un ou plusieurs facteurs de risque de progression (anémie, dyslipdémie, tabagisme, maladie cardiovasculaire, médicaments néphrotoxiques…).

La prévention des maladies rénales

À chaque stade de la maladie rénale, la vigilance au moment de la délivrance d'une molécule potentiellement néphrotoxique peut éviter l'apparition ou l'aggravation aiguë d'une insuffisance rénale (IR).

Selon la Haute Autorité de santé (HAS), les principaux facteurs de progression modifiable sont l'hypertension artérielle (HTA) et la protéinurie [1]. Sont ainsi préconisés en prévention :

- un objectif tensionnel < 130/80 mmHg ;
- une protéinurie < 0,5 g/24 h ; pour ce faire, il est recommandé d'utiliser les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) qui ont prouvé leur potentiel néphroprotecteur, ce qui nécessite une restriction sodée fixée à 100 mmol/j (6 g/j) ;
- une hémoglobine glyquée (HbA1c) < 7 % [2] ;
- un LDL cholestérol < 1 g/L [2] grâce à l'utilisation d'une statine [3] ;
- un taux d'hémoglobine > 12 g/100 mL lorsqu'il est nécessaire de corriger une anémie ;
- l'arrêt du tabac, important, du fait de sa toxicité rénale directe et du risque de progression des lésions d'athérosclérose.

Prévention primaire

Plusieurs mesures permettent de diminuer le risque d'apparition de maladie rénale [4,5] :

- réévaluer en permanence la pertinence du traitement médicamenteux ; par exemple, un patient souffrant d'HTA sévère ou d'insuffisance cardiaque déshydraté après un épisode de gastro-entérite devrait cesser temporairement de prendre des IEC, des ARA II ou des diurétiques ;
- privilégier des médicaments moins néphrotoxiques lorsque cela est possible ;
- éviter l'association de plusieurs médicaments potentiellement néphrotoxiques ;
- proscrire les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients susceptibles de souffrir d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ;
- éviter les posologies élevées et sur une longue période pour les molécules néphrotoxiques ;

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.006

Tableau 1. Recommandations diététiques chez le patient IRC [7-11].

	Du stade 3 au stade 4	Patient hémodialysé
Apports protéiques	30 mL < DFG < 60 mL/minute : 0,8 g/kg/jour DFG < 30 mL/min : 0,6 g/kg/jour chez les patients capables d'augmenter leurs apports caloriques à 35 kcal/kg/jour et 0,75 g/kg pour ceux qui n'en sont pas capables	Régime hyperprotidique : entre 1,1 et 1,5 g/kg/jour
Apports énergétiques	DFG < 30 mL/min : 30 à 35 kcal/kg/jour au minimum	30 à 40 kcal/kg/jour
Bicarbonates sanguins	Bicarbonate plasmatique entre 23 et 27 mmol/L ; si < 23 mmol/L, apporter du bicarbonate de sodium (gélules) 2 à 4 g/jour ; eau minérale alcaline (Vichy®)	
Apports en sel	En cas d'hypertension artérielle, 6 g/jour ; limiter les médicaments effervescents	
Apports en potassium	Maintenir une kaliémie ≤ 5,5 mmol/L	
Apports en phosphore	Restreindre à un apport de 800 mg/jour	
Apports hydriques	Apports ni restreints, ni forcés ; inutile de boire beaucoup lors d'une IRC	Limiter à 500 et 750 mL/jour ; les patients qui conservent une diurèse peuvent boire en plus l'équivalent du volume de celle-ci
Apports glucidiques	En dehors des patients diabétiques ou lors de traitements pouvant provoquer un diabète (corticothérapie), il n'est pas recommandé d'appliquer une restriction glucidique	

DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRC : insuffisance rénale chronique.

- prévenir les complications métaboliques aiguës sources d'IRA comme l'hypercalcémie, l'hyperuricémie et l'hyperkaliémie ;
- s'assurer que le patient est suffisamment hydraté ;
- veiller à l'évaluation de la fonction rénale avant la prescription et la délivrance d'un médicament nécessitant un ajustement en fonction de la clairance de la créatinine.

Prévention secondaire

✦ **La HAS recommande le dépistage de l'IR** *(encadré 1)* par une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) et la recherche de marqueurs d'atteinte rénale pour des populations à risque [6] : patients de plus de 60 ans, hypertendus et diabétiques.

✦ **Il est nécessaire de donner au patient des conseils hygiéno-diététiques** pour ralentir l'évolution des insuffisances rénales chroniques (IRC), à partir du stade 3 *(tableau 1)* [7-11]. La prise en charge diététique de l'IRC doit être multidisciplinaire (infirmier, diététicien, médecin, pharmacien et assistant social).

Un contrôle excessif de l'alimentation peut générer : soit une lassitude, qui entraînera l'arrêt du régime par le patient, soit une dénutrition par restriction excessive [7].

✦ **Les mesures de néphroprotection médicamenteuses** de l'IRC au stade 3 sont les mêmes que celles appliquées lors de la prévention primaire, mais il devient important d'adapter la posologie de certaines molécules en fonction du stade de l'IRC. Cependant, certains médicaments n'ont pas besoin d'être adaptés, sous peine de diminuer leur efficacité par sous-dosage.

Encadré 1. À propos du dépistage de l'insuffisance rénale

Il est possible de se faire dépister spontanément, gratuitement et de manière anonyme durant la semaine du rein organisée par la Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR). Par ailleurs, certaines pharmacies sont habilitées à réaliser ces tests urinaires, par exemple dans le Nord de la France *via* le réseau Néphronor.

✦ **L'adaptation posologique des médicaments concernés** s'effectue :
- en réduisant la dose unitaire tout en conservant la fréquence des administrations ;
- en espaçant la fréquence des administrations sans modifier la dose unitaire ;
- en diminuant la dose unitaire et la fréquence des administrations.

Ces adaptations se réalisent en fonction de chaque molécule et du DFG de chaque patient.

Le site Guide de prescription et rein (GPR)[1] propose une interface indiquant l'adaptation adéquate des différentes molécules selon la fonction rénale du patient. Ce référentiel présente l'intérêt de fournir des informations « *issues d'une analyse et d'une synthèse des données disponibles dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments, mais aussi et surtout des données de la littérature internationale. Ces analyses et synthèses sont réalisées par les médecins et*

Notes

[1] www.sitegpr.com/

[2] www.semainedurein.fr/

Références

[1] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. 2004 www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240519/fr/insuffisance-renale-chronique-moyens-therapeutiques-pour-en-ralentir-la-progression

[2] Dussol B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2011;26(2):55-9.

[3] Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. Kidney International. 2001;59:260-9.

[4] Liotier J, Souweine B, Deteix P. Insuffisances rénales aiguës médicamenteuses. EMC-Néphrologie. 2004:137-42.

[5] Prud'homme L. Insuffisance rénale aiguë chez le patient hospitalisé. Le Médecin du Québec. 2004;39(3):61-8.

[6] Haute Autorité de santé (HAS). Rapport d'évaluation technologique. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Décembre 2011. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/rapport_dfg_creatininemie.pdf

[7] Lebrun G, Jaubert D, El Mekaoui F et al. Diététique de l'insuffisant rénal chronique. Novembre 2011. http://urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/dietetique-de-linsuffisant-renal-chronique.html

pharmaciens de l'équipe du service ICAR. Elles sont revues régulièrement et validées, dans le cadre des activités de conseil du service ICAR, de la rédaction des GPR et de la mise à jour des fiches du site GPR » [12]. C'est pourquoi le site GPR peut être considéré comme site de référence destiné aux professionnels de santé afin de répondre à ces adaptations. Les patients doivent également être avertis des précautions à prendre en cas d'automédication et de la nécessité de demander un avis médical ou pharmaceutique [13].

Prévention tertiaire

Lors de l'IRC, les complications biochimiques et les troubles cliniques se manifestent seulement lorsqu'au moins 50 % des néphrons ne fonctionnent plus (soit un DFG < 60 mL/min). En effet, le maintien de l'homéostasie hydrominérale est possible sur une période assez longue grâce aux néphrons sains qui s'hypertrophient et augmentent leur capacité de filtration. Cependant, cette adaptation accélère leur atteinte et participe au mécanisme qui entraîne l'évolution de l'IRC vers le stade terminal.

Déficit d'excrétion des déchets

L'objectif est de limiter l'accumulation de l'urée et des déchets azotés tout en protégeant l'état nutritionnel du patient. Cela justifie la mise en place d'une restriction protéique ajustée au stade de l'IR, tout en conservant un apport calorique suffisant (au moins égal à 30 kcal/kg/j).

Désordres hydro-électrolytiques

✦ **La prévention des complications hydro-sodées** dans l'IRC réside dans l'ajustement des apports en eau et en sel selon le stade de l'insuffisance rénale.

✦ **La prévention de l'hyperkaliémie** comprend :

- une limitation des apports alimentaires en potassium ;
- la correction de l'acidose métabolique ;
- l'utilisation, en cas de tendance à l'hyperkaliémie, de résines échangeuses d'ions (Resikali®, Kayexalate®).

Troubles de l'équilibre acide-base

La concentration en bicarbonates plasmatiques doit être maintenue entre 21 et 25 mmol/L, grâce à l'utilisation d'alcalinisants (eau de Vichy Célestins® ou Saint-Yorre®) à raison de 0,5 à 1 L/j ou une prise orale de bicarbonate de sodium (2 à 4 g/j).

Troubles du métabolisme lipidique

La prévention de l'hyperlipidémie des patients IRC se réalise grâce au maintien d'une concentration en LDL-cholestérol inférieure à 2,6 mmol/L chez tous les patients insuffisants rénaux par : un régime, une activité physique régulière et la prise d'hypolipémiants de type statine dont l'efficacité a été démontrée pour les stades 1 à 4 de l'IRC [14].

Déficit immunitaire

La prévention des complications liées à l'altération immunitaire chez les patients IRC s'effectue grâce à :

- l'absence de dénutrition ;
- la pratique d'un examen cytobactériologique des urines (ECBU) et d'hémocultures face à tout soupçon d'infection bactérienne ;
- la vaccination contre l'hépatite B de tous les patients en IRC. Une double dose est administrée dès que la filtration glomérulaire devient inférieure à 40 mL/min car l'efficacité de cette vaccination n'est que de 60 à 70 % chez les patients dialysés [15].

Problèmes phosphocalciques et ostéodystrophie rénale

Pour corriger l'hypocalcémie et limiter l'hyperphosphatémie, il est conseillé d'apporter des suppléments calciques. Pris au moment des deux principaux repas, ceux-ci permettent d'intercepter au maximum les phosphates.

La prévention des complications liées à l'anémie repose sur :

- la réalisation de dosages plasmatiques en vitamine B_{12} et en acide folique, tous les six mois afin de supplémenter en cas de carence ;
- la prise d'agents stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine [EPO] humaine recombinante) permettant de corriger rapidement l'anémie et de réduire la surcharge ferrique ; ce traitement est administré lorsque l'hémoglobinémie est ≤ 110 g/L de manière stable, en vue d'atteindre une valeur de 120 g/L ;
- la réalisation d'un bilan martial avant tout début de traitement par les agents stimulant l'érythropoïèse, ceci afin de détecter une carence en fer (ferritinémie < 100 µmol/L, hypochromie ou/et saturation de la transferrine < 20 %) qui est susceptible d'entraîner une résistance au traitement par EPO. La supplémentation en fer s'effectue par voie *per os* ou intraveineuse.

Anomalies du SRA

Les anomalies du système rénine angiotensine (SRA) favorisent la progression de l'IRC et les problèmes cardiovasculaires. Plus les patients insuffisants rénaux évoluent au niveau du stade d'IRC, plus ils montrent une activation du SRA associée à une production excessive d'angiotensine II.

Dans ce cadre, la prévention de l'atteinte cardiovasculaire doit être mise en place le plus tôt possible pour ralentir, voire stopper l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (IRT). Or, les outils thérapeutiques néphroprotecteurs s'avèrent également cardioprotecteurs. Ils comprennent le contrôle de la pression artérielle (< 130/80 mmHg) et de la protéinurie qui ne doit pas être > 0,5 g/j.

Cet objectif peut être atteint par une baisse des apports protéiques et l'utilisation d'IEC ou d'ARA II,

Références

[8] Haute Autorité de santé (HAS). Guide affection de longue durée. Néphropathie chronique grave. Juin 2007. www.urps-ml-paysdelaloire.fr/APIMED/uploads/pdf/Insuffisancerénale-chronique/IRC_HAS.2007guide_ald_19_IRC.pdf

[9] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Moyens thérapeutiques pour ralentir l'insuffisance rénale chronique. 2006. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_recos.pdf

[10] National kidney foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Adult Guidelines. Am J Kidney Dis. 2000;35:17-104.

[11] Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P et al. EBPG guideline on nutrition. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:45-87.

[12] Information Conseil Adaptation Rénale (ICAR). Site GPR Guide de prescription & rein. www.sitegpr.com

[13] Haute Autorité de santé (HAS). Guide du parcours de soins. Maladie rénale chronique de l'adulte. 2012. www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/HAS/2012/MRC-2012.pdf

[14] National Kidney Fondation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease patients. Am J Kidney Dis. 2003:1-9.

[15] Lacour B, Massy Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Revue francophone des laboratoires. 2013;451:59-73.

[16] Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Journal Officiel de la République française n° 0167 du 22 juillet 2009. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id

antihypertenseurs les plus néphroprotecteurs, notamment chez les patients protéinuriques.

Comment limiter la iatrogénie au niveau rénal lors de la délivrance

En théorie, le pharmacien d'officine dispose de tous les outils nécessaires pour mettre en place une prévention efficace face à la progression des maladies rénales. Ceci est particulièrement réalisable depuis 2009 sur le plan légal et pratique grâce à la loi Hôpital, patients, santé et territoires (HPST) [16], le dossier pharmaceutique (DP), le dossier médical personnel (DMP) et enfin le développement professionnel continu (DPC). Cependant, les pratiques actuelles rendent la tâche des officinaux plutôt délicate.

Évolution légale de l'exercice professionnel

Malgré la volonté apparente des autorités de santé de promouvoir le partage et la mise en place d'un support commun et accessible à la majorité des professionnels de santé, la réalisation de ce projet tarde à se mettre en place. Le DP est bien alimenté par les officines (99 %) mais malheureusement mal suivi en milieu hospitalier (6,2 %) alors que les médicaments potentiellement néphrotoxiques tels que les chimiothérapies sont délivrés majoritairement par les pharmacies à usage intérieur (PUI) [17]. Cependant, l'outil qui fait le plus défaut à son utilisation est le DMP qui n'a pas séduit le corps médical.
Au Canada, le rôle du pharmacien dans la protection de la fonction rénale est clairement établi comme suit : « *ralentir la progression de la maladie rénale (éviter les néphrotoxiques), éviter les effets indésirables par accumulation des médicaments éliminés par voie rénale (ajuster la posologie des médicaments concernés)…* » [18]. Les pharmaciens québécois vont encore plus loin dans leur rôle d'accompagnement des patients grâce à l'entrée en vigueur, le 20 juin 2015, de la Loi 41 qui les autorise par exemple à « *ajuster l'ordonnance d'un médecin en modifiant la forme, la dose, la quantité ou la posologie d'un médicament prescrit* » [19].
Hassan *et al* ont placé un pharmacien clinicien au sein de l'équipe d'un service médical. Celui-ci devait proposer des adaptations médicamenteuses vis-à-vis de la fonction rénale. Cette étude montre une diminution de 45 % du mésusage [20]. Les PUI disposent des outils et éléments nécessaires pour sélectionner les personnes prétendant à une intervention par le pharmacien clinicien. Ce dernier pourrait s'intéresser prioritairement aux patients ayant une IR et informer/éduquer l'équipe médicale. Actuellement, en France, de nombreuses publications montrent l'intérêt d'intégrer un pharmacien clinicien au sein de l'équipe médicale des services hospitaliers. Pourtant, en pratique, sa présence réelle et quotidienne reste encore limitée.



Figure 1. Affiche de la Semaine nationale du rein.

Rôle du pharmacien d'officine

En ville, ce type d'intervention semble plus difficile à mettre en place car les pharmaciens d'officine n'ont pas facilement accès aux résultats biologiques des patients. Dans les officines françaises, l'action du pharmacien est plutôt ciblée sur le dépistage précoce d'une IR par l'intermédiaire de campagnes de prévention lors de la Semaine nationale du rein *(figure 1)*, organisée par la Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR)[2].
À cette occasion, le pharmacien propose à certains patients ciblés de doser la protéinurie *via* une bandelette urinaire et peut les inviter, selon le résultat, à consulter leur médecin généraliste.
Pour aller plus loin, des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP) pourraient être mis en place pour accompagner les patients insuffisants rénaux en phase terminale.

Références

[17] Ordre national des pharmaciens. Le dossier pharmaceutique. www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Le-role-de-l-Ordre-dans-les-missions-de-sante-publique/Le-DP

[18] Cloutier I. Soirée de formation de l'APES Québec et Montréal. L'évaluation de la fonction rénale : au-delà d'une simple formule ! IUCPQ Hôpital Laval. Avril 2013. www.apesquebec.org

[19] Groleau A, Nadeau-Blouin MB, Michiels Y. Évolution des missions des pharmaciens québécois avec la "Loi 41". Act Pharm. 2016;557:35-7.

[20] Hassan Y, Al-Ramahi R, Aziz N, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. Ann Pharmacother. 2009;43(10):1598-605.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Évolution des missions des pharmaciens québécois avec la “Loi 41”

Depuis juin 2015, les pharmaciens québécois ont vu leur exercice officinal enrichi de sept nouveaux actes pharmaceutiques leur permettant de compléter un arsenal déjà assez complet de prérogatives. Ces nouvelles missions incluent notamment la possibilité de prescrire un traitement dans certaines conditions ou de demander un bilan biologique afin de réaliser un suivi pharmaceutique précis.

Mots clés - acte pharmaceutique ; loi 41 ; pharmacien d'officine ; Québec

New powers for pharmacists in Quebec with “Law 41”. Since June 1015, pharmacists in Quebec have seen their already comprehensive arsenal of missions extended to cover seven new pharmaceutical procedures. These new powers include notably the ability to prescribe a medication in certain conditions or to request laboratory tests in order to monitor treatments.

Keywords - community pharmacist; law 41; pharmaceutical procedure; Quebec

Andréanne GROLEAU[a]
Étudiante
en Doctorat en pharmacie
Marie-Blanche NADEAU-BLOUIN[a]
Étudiante
en Doctorat en pharmacie
Yves MICHIELS[b,*]
Docteur en pharmacie

[a] Université Laval, 2325 rue de l'Université, Québec (Québec) G1V 0A6, Canada
[b] Community pharmacy, Department of Ambulatory Care & Community Medicine, University of Lausanne, Rue du Bugnon 44, CH-1011 Lausanne, Suisse

Dans un climat plus que morose pour la pharmacie française, il est intéressant de relever que certaines initiatives prises sur le plan international valorisent la profession. C'est notamment le cas au Québec, exemple souvent cité en référence en pharmacie clinique, où la loi sur la pharmacie dite “Loi 41” est entrée en vigueur le 20 juin 2015 après de nombreuses négociations et à la suite de l'adoption du projet de loi 28 par le gouvernement, le 20 avril 2015 [1,2].

Un champ de compétences élargi

Sept nouveaux actes sont maintenant réalisables par les pharmaciens. Ils ont pour vocation de permettre d'accroître l'accès aux soins de santé de l'ensemble de la population québécoise, toutes tranches d'âge confondues.

Contexte

Les nouvelles missions octroyées aux pharmaciens québécois arrivent à propos, dans un contexte de pénurie de médecins, où il devient parfois difficile d'obtenir une consultation rapidement. Ainsi, dans certaines régions du Québec, il peut être nécessaire de contacter son médecin généraliste deux à trois mois à l'avance afin d'arrêter un rendez-vous avec lui. D'un autre côté, selon Statistique Canada, en 2014, 25 % des Québécois n'avaient pas de médecin de famille attitré [3], ce qui pose problème pour la prise en charge des maladies chroniques et le suivi du traitement.

Ces évolutions interviennent, par ailleurs, peu de temps après la mise en place du Dossier de santé Québec (DSQ), une plate-forme web qui permet aux professionnels de la santé concernés d'accéder à plusieurs renseignements pertinents sur l'état de santé de leurs patients : historique pharmacologique complet et à jour, dernières pharmacies visitées, valeurs de laboratoire, résultats d'examens médicaux, imagerie médicale, etc. [4]

Cadre

La plupart des actes nouvellement dévolus aux pharmaciens – quatre sur sept – requièrent au préalable une formation organisée par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) *(tableau 1)*. La “Loi 41” place, en effet, le professionnel dans une position où il doit poursuivre sa quête d'excellence dans la prise en charge des situations rencontrées.

Tableau 1. Nouveaux actes pharmaceutiques autorisés par la “Loi 41”.

Formation supplémentaire dispensée par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) requise	Formation supplémentaire non nécessaire
Prescrire un médicament lorsque le diagnostic et le traitement sont déjà connus	Prescrire un traitement lorsqu'aucun diagnostic n'est requis
Ajuster une ordonnance	Prescrire et interpréter des analyses de laboratoire
Procéder à l'administration d'un médicament dans l'objectif d'en démontrer l'utilisation	Prolonger une ordonnance
Substituer un médicament en cas de rupture d'approvisionnement	

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : Yves.Michiels@u-bourgogne.fr (Y. Michiels).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.007

Par ailleurs, l'importance de documenter les actes effectués au dossier patient prend tout son sens dans un contexte où l'absence de note signifie, au sens de la loi, absence d'intervention.
Si dans le cadre de ces responsabilités accrues, laisser des traces détaillées au dossier est primordial, il importe également, pour l'ensemble des activités réalisées, d'informer le médecin concerné de l'intervention lorsqu'un diagnostic est requis. En effet, sans nécessairement attendre une notification en retour, il est capital, dans un contexte de collaboration interprofessionnelle, de l'aviser, surtout lorsque l'acte en question peut avoir un impact sur une décision future.
De plus, un des fondements de la "Loi 41" repose sur l'importance du jugement clinique du pharmacien. En effet, le professionnel est appelé à exercer ce dernier dans chacune des situations rencontrées, à exploiter ses connaissances et, en accord avec le patient, à déterminer l'option la plus sécuritaire, efficace et optimale.

L'exercice pharmaceutique en pratique

La "Loi 41" élargit notablement le champ de compétence des pharmaciens d'officine québécois qui sont plus à même d'accompagner leurs patients, ce qui valorise leur profession.

Prescrire lorsque le diagnostic et le traitement sont préalablement connus

Dans un souci de sécurité, le diagnostic doit avoir été établi et le traitement défini dans un certain délai pour qu'une intervention du pharmacien soit possible *(encadré 1)*. Ce délai varie : 12 mois pour l'infection urinaire, 24 mois pour la dysménorrhée primaire et les hémorroïdes, quatre ans pour les autres situations cliniques [5,6].

✦ **Le pharmacien est habilité à prescrire un traitement sous certaines conditions** *(encadré 1)*. Cela lui est, par exemple, possible dans le cas d'une patiente de 23 ans se plaignant de symptômes évoquant une infection urinaire (douleurs à la miction, modification de l'odeur de l'urine, pollakiurie) et dont la dernière prescription dans ce contexte remonte à huit mois. Après avoir effectué quelques vérifications (historique médicamenteux, contre-indications, allergies, symptômes), il peut lui délivrer le médicament préalablement prescrit par le médecin ayant rédigé l'ordonnance. Parallèlement, il s'engage à rappeler la patiente pour évaluer l'efficacité du traitement dispensé et informe le médecin de cette délivrance [7].

✦ **Il existe, en France, des médicaments à prescription facultative,** mais le pharmacien québécois recevra, contrairement à son homologue hexagonal, une rémunération pour son acte de prescription, s'ajoutant aux fruits de la vente des médicaments concernés.

Prolonger une ordonnance

✦ **L'acte de prolongation d'une ordonnance vise à répondre à un besoin important au Québec** en lien avec la difficulté que rencontrent souvent les patients à consulter leur médecin de famille dans un délai raisonnable. En effet, dans ce contexte, le risque de subir une interruption de traitement est important.
Le pharmacien a dorénavant la possibilité de prolonger une ordonnance pour une durée maximale d'un an ou en fonction de la durée initialement prévue. Ainsi, dans le cas d'une ordonnance de ramipril 10 mg une fois par jour :
- si l'ordonnance est renouvelable six mois, il est possible de la prolonger pour une période maximale de six mois ;
- si elle présente une durée initiale de 18 mois, il est impossible de la prolonger au-delà d'une année.

Il est impossible de prolonger une ordonnance qui concerne des substances contrôlées ou des stupéfiants.

✦ **En pratique, le pharmacien français peut réaliser une procédure de délivrance exceptionnelle,** mais celle-ci est beaucoup plus restreinte qu'au Québec :
- il délivre, sur la base de l'ordonnance renouvelable dont la durée de validité est expirée, le conditionnement comportant le plus petit nombre d'unités de prise (une seule boîte par ligne) ;
- il porte la mention « *délivrance par la procédure exceptionnelle d'une boîte supplémentaire* » sur l'ordonnance en indiquant la ou les spécialités concernées ;
- il appose sur l'ordonnance le cachet de l'officine et la date de la délivrance ;
- il informe, dès que possible, le médecin prescripteur de cette dispensation.

Ajuster une ordonnance

✦ **L'ajustement d'une ordonnance est un acte utile dans deux situations précises :** en vue d'atteindre les objectifs thérapeutiques et de réduire les effets indésirables associés à l'usage

Encadré 1. Situations dans lesquelles le pharmacien est habilité à prescrire

Lorsque le diagnostic et le traitement sont préalablement connus, le pharmacien québécois peut prescrire dans les cas suivants : acné mineure, aphtes buccaux, conjonctivite allergique, dermatite atopique, dysménorrhée primaire, érythème fessier, hémorroïdes, herpès labial, infection urinaire chez la femme, muguet, rhinite allergique et vaginite à levure.

Références

[1] Ordre des pharmaciens du Québec. Application de la loi 41. www.opq.org/fr-CA/pharmaciens/application-de-la-loi-41

d'un médicament. Le pharmacien peut aussi être amené à adapter une posologie en fonction d'un état rénal ou hépatique altéré, prendre en charge une interaction médicamenteuse, gérer des changements dans l'état de santé du patient, agencer un traitement à des habitudes ou à un mode de vie particulier, etc.

Ainsi, dans le cas d'une patiente de 72 ans traitée pour une infection par lévofloxacine 500 mg une fois par jour pendant une semaine et dont la clairance de la créatinine est de 46 mL/minute, la dose recommandée sera en fait de 250 mg/j.

En réalisant cet acte, le pharmacien s'engage à effectuer un suivi au moment opportun pour s'assurer de la tolérance, de l'efficacité, puis de l'observance du patient. Il doit également informer le médecin des ajustements réalisés.

✦ **En France, selon le rapport de l'Académie nationale de pharmacie de 2013 sur les *Bonnes pratiques de dispensation du médicament par le pharmacien d'officine***, « *le pharmacien devrait, selon les médicaments prescrits ou demandés, veiller à l'absence de possibles contre-indications avec l'état physiologique ou pathologique du patient* » [8]. Mais pour ce faire, il doit connaître la dernière valeur, par exemple de la créatinine, ce qui n'est pas souvent le cas [9]. Il ne peut, en revanche, prescrire cette analyse au patient car seul le médecin y est habilité.

Prescrire et interpréter des analyses de laboratoire

✦ **Prescrire et interpréter des analyses de laboratoire permet au pharmacien d'exercer une des activités lui incombant,** c'est-à-dire la surveillance de la thérapie médicamenteuse. Cet acte ne l'autorise pas à procéder à un diagnostic, mais à valider la présence d'effets indésirables et à en effectuer le suivi, à mieux gérer une interaction médicamenteuse et à analyser l'efficacité d'une thérapie médicamenteuse. Cela lui permet, par exemple, de contrôler si l'*international normalized ratio* (INR) se trouve dans l'intervalle thérapeutique *ad hoc*, donc de mesurer l'efficacité et la sécurité d'un traitement anticoagulant, ou de demander le dosage de la lithémie face à une suspicion de toxicité au lithium *(encadré 2)*.

Encadré 2. Analyses pouvant être prescrites par le pharmacien

Le pharmacien québécois a la possibilité de prescrire et d'interpréter les analyses de laboratoire suivantes : formule sanguine complète (FSC), temps de prothrombine (PT)-*international normalized ratio* (INR), créatinine, électrolytes, alanine transaminase (ALT), créatinine-kinase (CK), dosages sériques des médicaments, glycémie, hémoglobine glyquée (HbA1c), bilan lipidique et hormone thyréotrope (TSH).

Ainsi, à un patient qui prend de l'atorvastatine 20 mg et du ramipril 5 mg depuis deux ans, et qui désire que son pharmacien lui conseille un traitement en vente libre pour soulager ses contractures, il peut être prescrit une mesure de la créatine-kinase plasmatique face à une suspicion d'effet indésirable de la statine. Si le test se révèle concluant, le pharmacien peut en avertir le patient et en discuter avec son médecin traitant pour envisager la stratégie à adopter selon que les valeurs cibles du taux de lipoprotéines de basse densité (LDL)/triglycérides (TG) sont atteintes ou pas.

✦ **Le pharmacien français ne peut pas, à l'heure actuelle, demander une analyse biologique**, même en présence d'un défaut d'optimisation ou de surveillance thérapeutique récurrent. Une avancée dans ce domaine permettrait d'assurer une dispensation et un suivi pharmaceutique plus efficaces.

Conclusion

Entre la France et le Québec, des différences notables existent dans la pratique pharmaceutique. Transposées dans l'Hexagone, certaines évolutions mises en œuvre outre-Atlantique en faveur d'une meilleure prise en charge globale du patient, grâce notamment au suivi du traitement médicamenteux, pourraient permettre d'accroître les responsabilités des pharmaciens français et valoriser leur rôle.

Une plus grande collaboration interprofessionnelle et un partage plus important des informations amélioreraient, par ailleurs, leur implication dans le parcours de soins du patient.

Une des différences majeures entre les deux pays tient au fait qu'au Québec, un certain nombre d'acteurs de santé ont accès à une plate-forme regroupant l'ensemble des données actualisées concernant le patient. En effet, en cas de nécessité, le pharmacien québécois peut, dans la limite de ses responsabilités, exploiter le DSQ afin d'assurer un suivi optimal de la thérapie. Un exemple à méditer à l'heure où, en France, le dossier médical personnel (DMP) reste peu exploité. ◗

Références

[2] Assemblée nationale. Projet de loi n° 28 (2015, chapitre VIII). Loi concernant principalement la mise en œuvre de certaines dispositions du discours sur le budget du 4 juin 2014 et visant le retour à l'équilibre budgétaire en 2015-2016. www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2015C8F.PDF

[3] Statistique Canada. Accès à un médecin régulier 2014. www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2015001/article/14177-fra.htm

[4] Dossier de santé Québec. Santé et services sociaux Québec. www.dossierdesante.gouv.qc.ca

[5] Association des bannières et des chaînes de pharmacie du Québec. Des outils cliniques pour rendre efficace l'application des nouvelles activités des pharmaciens.

[6] Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec. Loi 41. Guide d'exercice. Les activités réservées aux pharmaciens. 6 juillet 2015. www.opq.org/cms/Media/1713_38_fr-CA_0_Guide_exercice_activites_reservees_pharmacien.pdf

[7] Pelletier-Germain A ; Association des bannières et des chaînes de pharmacie du Québec. Infection urinaire chez la femme. Juillet 2015.

[8] Académie nationale de pharmacie. Bonnes pratiques de dispensation du médicament par le pharmacien d'officine. 2013. www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Bonnes_pratiques_de_dispensation__adoptE_par_le_Conseil_du_27_11_2013_VF.pdf

[9] Leriverend H, Rabillet J, Faure S. Connaissance de la fonction rénale lors de la délivrance de médicaments : une avancée dans la prise en charge. Act Pharm. 2016;557:31-34.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les photodermatoses

François PILLON
Pharmacologue

17 boulevard de Brosses,
21000 Dijon, France

Les photodermatoses sont des lésions dermatologiques induites par les différents types de rayon ultraviolets qui peuvent survenir sur des terrains génétiquement prédisposés ou être acquises suite à des phototraumatismes. En période estivale, le pharmacien d'officine est souvent consulté en première intention. Son rôle est notamment de conseiller une photoprotection efficace.

Mots clés - photodermatose ; photoprotection ; phototraumatisme ; rayon ultraviolet ; réaction photo-allergique ; réaction phototoxique

Photodermatoses. Photodermatoses are skin disorders caused by exposure to different types of ultraviolet rays which can occur in genetically predisposed individuals or be acquired following a phototrauma. In summer, the patient will often consult a pharmacist in the first instance. The pharmacist's role is notably to recommend effective sunscreen.

Keywords - photoallergic reaction; photodermatosis; phototoxic reaction; phototrauma; sunscreen; ultraviolet rays

Avec l'été vient le temps de l'exposition solaire qui peut parfois déclencher des réactions allergiques ou phototoxiques ou encore majorer certaines dermatoses.

Les différentes photodermatoses

Les photodermatoses peuvent avoir une origine génétique, par phototraumatismes toxiques, ou idiopathique. Il peut aussi s'agir de dermatoses aggravées par l'exposition solaire [1,2].

Photodermatoses génétiques

Il existe différents types de photodermatoses génétiques :
- par défaut de réparation de l'ADN (poïkilodermie congénitale, xérodermapigmentosum) ;
- par défaillance de la protection mélanique (albinisme, piébaldisme, phénylcétonurie, vitiligo) ;
- par troubles métaboliques de l'hème (porphyries cutanées) ou du tryptophane (pellagre et maladie de Hartnup).


© BSIP/Dr. Jack Jerjian / Phototake

Les photodermatoses génétiques peuvent être dues à un défaut de réparation de l'ADN, une défaillance de la protection mélanique comme dans le vitiligo ou des troubles métaboliques de l'hème.

Photodermatoses acquises par phototraumatismes

La réaction phototoxique est une réaction photochimique comparable à la dermite d'irritation. Elle s'observe une fois que la dose tolérable d'ultraviolets (UV) est dépassée. C'est le cas à l'occasion d'un coup de soleil et quand les rayonnements solaires sont potentialisés par certaines substances ou médicaments [3], ou encore par un végétal (bergamote, céleri, citron vert, figue, panais, persil…) *(tableau 1)*. Ainsi, la dermite des prés survient après un bain en rivière, quand le sujet s'allonge sur l'herbe au soleil du mois de juin ; quelques heures plus tard, un érythème vésiculo-bulleux reproduit le dessin d'une herbe sur la peau.

Adresse e-mail :
contact@fpillon.fr
(F. Pillon).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.008

Tableau 1. Quelques produits phototoxiques.

Antibiotiques	Cyclines, fluoroquinolones, sulfamides
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Acide méfénamique, bénoxaprofène, ibuprofène, phénylbutazone
Antinéoplasiques	Dacarbazine, fluoro-uracile, méthotrexate
Colorants	Bleu de toluène, éosine, fluorescéine, rose bengale
Furocoumarines (psoralènes)	Aneth, angélique, bergamote, géranium, millepertuis
Rétinoïdes	Isotrétinoïne, trétinoïne
Produits divers	Amiodarone, peroxyde de benzoyle, phénothiazines, quinine, sulfites

Tableau 2. Quelques produits photo-allergiques.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Acide tiaprofénique, diclofénac, kétoprofène topique, piroxicam
Antimicrobiens topiques	Antifongiques, clioquinol, sulfonamides
Filtres solaires	Acide para-aminobenzoïque, cinnamates
Plantes	Arnica, artichaut, chrysanthème, dahlia, endive, tournesol
Psychotropes	Antidépresseurs tricycliques, carbamazépine, flupenthixol
Produits divers	Captopril, dapsone, nifédipine, simvastatine, terbinafine

Ce phénomène est lié à trois facteurs : la peau mouillée, l'exposition solaire à une longueur d'ondes caractéristique du mois de juin et le contact avec les furocoumarines phototoxiques de l'herbe. Il en est de même dans la dermite en breloque liée à l'utilisation d'essence de bergamote.

✦ **Les réactions phototoxiques** dépendent de la dose d'UV et éventuellement de l'utilisation d'un médicament ou d'un végétal phototoxique. Elles touchent rapidement et sans distinction les individus, sont fréquentes, ne dépendent d'aucune sensibilisation préalable et restent limitées aux zones photo-exposées.

✦ **À l'inverse, la réaction photo-allergique**, beaucoup plus rare et spécifique d'une personne déjà sensibilisée par un produit chimique *(tableau 2)*, apparaît 24 à 48 heures après exposition à un rayonnement UVA ou UVB. La lésion cutanée débute sur les zones exposées, mais peut s'étendre aux zones couvertes, et prend la forme d'un eczéma, d'une urticaire ou de prurigo.

Des molécules à potentiel allergisant fort ont été retirées du marché comme les filtres solaires contenant de l'oxybenzone ou certains antiseptiques et parfums.

Photodermatoses idiopathiques

Les photodermatoses idiopathiques regroupent des dermatoses bien individualisées, induites par les UVA ou les UVB, mais dont le mécanisme n'est pas élucidé. Il s'agit de la lucite estivale bénigne survenant chaque année lors des premières expositions, de la lucite polymorphe qui s'aggrave tout au long de l'été, de la lucite printanière juvénile caractéristique du mois de juin, du prurigo actinique, de l'urticaire solaire, de l'hydroa-vacciniforme et du pseudo-lymphome actinique.

Dermatoses révélées ou majorées par l'exposition solaire

Certaines dermatoses révélées ou majorées par l'exposition solaire sont bien connues comme le chloasma, la couperose, l'herpès solaire, le lupus érythémateux et les poussées d'acné juvénile *(encadré 1)*. D'autres sont plus rares et peu connues telles que le lichen plan actinique et le granulome actinique. Les UV sont également responsables, à beaucoup plus long terme, de cancers cutanés.

La photoprotection

Face aux photodermatoses, le rôle du pharmacien d'officine est de conseiller des mesures de photoprotection adaptées.

Photoprotection naturelle

La photoprotection naturelle est physiologique. À titre d'exemple :

- l'acide urocanique de la sueur a une faible activité filtrante anti-UVB ;
- la couche cornée réalise physiquement un écran réfléchissant et absorbant les rayonnements visibles, infrarouges (IR) et quelques UVB ;
- les pigments mélaniques réalisent la protection majeure ; un sujet à peau noire est mieux protégé qu'un Asiatique, lui-même moins exposé au risque qu'un albinos.

Le pharmacien doit bien connaître les différents phototypes afin de conseiller judicieusement une protection solaire adaptée *(tableau 3)*.

Photoprotection artificielle

La protection vestimentaire est la plus efficace, à condition de choisir des vêtements foncés ayant une grande densité de mailles. Le noir arrête les UV et laisse passer les rayons IR, tandis que la couleur claire n'arrête que les IR. L'idéal est donc le jean noir à mailles serrées. Il est recommandé de porter des

Encadré 1. Maladies nécessitant la mise en œuvre d'une photoprotection

✦ **Albinisme :** maladie génétique caractérisée par une absence de pigmentation de la peau, des poils, des cheveux et des yeux due à un déficit en mélanine. Plusieurs gènes sont responsables de diverses formes d'albinisme lorsqu'ils sont mutés. Les albinos sont atteints d'une déficience visuelle et doivent se protéger du soleil pour prévenir tout risque de cancer de la peau.

✦ **Chloasma ou "masque de grossesse" :** cette affection prend la forme de plaques pigmentées de couleur marron, souvent symétriques et bien limitées, réparties, en général, sur le front, les tempes et les joues. La grossesse provoque une augmentation des taux d'hormones féminines, entraînant une hausse de la synthèse de la mélanine. En cas d'exposition au soleil, il y a donc hyperpigmentation et apparition de taches qui disparaissent après l'accouchement. Cette affection peut aussi se manifester chez les jeunes femmes prenant une pilule contraceptive contenant de fortes doses d'estrogènes ainsi que dans certaines maladies comme l'anémie. Elle touche plus souvent les brunes.

✦ **Couperose :** maladie chronique et évolutive qui touche principalement le visage, la couperose se manifeste par une sensibilité de la peau, en particulier par des rougeurs du visage (nez, joues, front, menton…), et parfois des petits vaisseaux visibles à l'œil nu. La rosacée est l'ensemble des manifestations (boutons, plaques, rougeurs des yeux, rougeurs du visage…) qui accompagnent la couperose.

✦ **Granulome actinique :** dermatose d'évolution chronique faite de lésions papuleuses à disposition annulaire, siégeant sur les régions photo-exposées de la tête et du cou chez les sujets âgés.

✦ **Herpès solaire :** cette affection cutanée est caractérisée par une éruption, au niveau de la lèvre, de vésicules transparentes, de la taille d'une tête d'épingle, entourées d'une aréole rouge. Cette manifestation est due à la multiplication, sous l'action des ultraviolets (UV), du virus déjà présent dans l'organisme. La photoprotection est indispensable. Des sticks de haute protection pour les lèvres doivent être appliqués toutes les deux heures. La protection du reste du visage se réalise par l'utilisation de produits solaires haute protection ayant un spectre étendu aux UVB et UVA.

✦ **Hydroa vacciniforme :** photodermatose rare, acquise, qui débute dans l'enfance (en général avant dix ans), touche surtout les garçons et guérit souvent spontanément à l'adolescence. Après une exposition solaire importante, une éruption du visage, des avant-bras et du dos des mains parfois associée à une sensation de brûlure ou de fièvre survient en moins de 24 heures. Ces lésions deviennent par la suite confluentes et croûteuses. En quelques semaines, les croûtes se détachent en laissant des cicatrices résiduelles dites "varioliformes". L'évolution est marquée par une rechute à chaque exposition. Les poussées s'atténuent peu à peu et disparaissent à la puberté dans la majorité des cas. Un suivi au long cours est nécessaire car la survenue d'un lymphome est possible.

✦ **Lichen plan actinique :** variante du lichen plan cutané, caractérisée par l'apparition de lésions lichéniennes en zones photo-exposées, le lichen plan actinique est extrêmement rare chez les Caucasiens mais plus fréquent chez les sujets à peau foncée, en particulier les adultes jeunes. L'éruption, sous forme de papules indurées ou de plaques, apparaît sur le visage, le cou ou la face dorsale des mains après exposition à la lumière ultraviolette.

✦ **Lucite :** photodermatose aiguë ou chronique provoquée par les UVA qui concerne 10 % des adultes (90 % de femmes) et apparaît généralement entre 15 et 20 ans. La lucite estivale bénigne se caractérise par l'éruption de petites taches rouges légèrement saillantes ressemblant à de l'urticaire ou de toutes petites cloques associées à un prurit sur les parties exposées au soleil, à l'exception du visage. La lucite polymorphe est une réaction cutanée retardée (12 à 24 heures après l'exposition au soleil) et récidivante (d'une année sur l'autre en s'aggravant) caractérisée par des lésions très variables. Certains traitements médicamenteux photosensibilisants peuvent l'accentuer.

✦ **Maladie de Hartnup :** maladie héréditaire du métabolisme d'un acide aminé, le tryptophane. Le déficit touche le transport de l'acide aminé au niveau du tubule rénal. Il en résulte une concentration augmentée dans les urines et diminuée dans le sang, où le tryptophane est moins disponible pour la synthèse de niacine. La maladie se caractérise par des rashs cutanés rouges épisodiques au niveau des parties découvertes ; le comportement peut également être affecté.

✦ **Pellagre :** maladie en rapport avec une avitaminose PP, survenant chez les populations dont l'alimentation est riche en maïs et pauvre en protéines animales. C'est le déficit en tryptophane, acide aminé essentiel qui se trouve dans la plupart des protéines animales, précurseur de la vitamine PP, qui est en cause. La pellagre se caractérise par un érythème sur les parties découvertes, une diarrhée fréquente, des aphtes buccaux parfois très importants, une langue dépapillée et rouge, voire des troubles mentaux. Sans traitement substitutif, l'évolution se fait vers la cachexie et le décès.

✦ **Phénylcétonurie :** maladie génétique rare et grave en relation avec un trouble du métabolisme de la phénylalanine qui, en l'absence du suivi d'un régime pauvre en cet acide aminé d'origine alimentaire, entraîne une arriération mentale (oligophrénie phénylpyruvique). Elle se dépiste systématiquement à la naissance (test de Guthrie).

✦ **Piébaldisme :** maladie héréditaire se caractérisant par une absence locale de pigmentation de la peau et des cheveux, la présence d'une mèche de cheveux blancs au niveau du front et parfois une décoloration des cils et des sourcils, ainsi que des plaques blanches sur le torse. Elle est parfois associée à des troubles oculaires et auditifs ainsi qu'à un retard mental. Le traitement est limité à la protection des zones dépourvues de pigmentation en cas d'exposition solaire et au camouflage par des cosmétiques appropriés.

✦ **Poïkilodermie congénitale :** affection se manifestant par une atrophie de

Encadré 1. (suite)

l'épiderme, une dyschromie (pigmentation irrégulière, anormale ou décoloration), des télangiectasies (zones où les vaisseaux sanguins superficiels du derme sont anormalement développés), ainsi qu'une répartition de ces anomalies en plaques, en réticules ou en réseaux. Les formes congénitales, très rares, se distinguent des formes acquises résultant le plus souvent de l'évolution d'autres maladies.

En l'absence de traitement disponible, les patients doivent impérativement se protéger des rayons solaires.

✦ **Porphyries cutanées :** maladies métaboliques liées à un déficit d'une des enzymes de biosynthèse de l'hème qui se caractérisent par des atteintes cutanées spécifiques limitées aux zones exposées au soleil (photodermatoses). Il existe deux groupes de porphyries cutanées : les porphyries bulleuses et la protoporphyrie érythropoïétique à manifestation essentiellement photo-algique.

✦ **Prurigo actinique :** photodermatose idiopathique, assez rare en Europe, qui fut longtemps considérée comme une forme particulière de lucite polymorphe avec une prédominance féminine, l'atteinte cutanée initiale des zones photo-exposées qui se couvrent de papules et de plaques prurigineuses, l'extension possible aux zones couvertes du tronc, en particulier aux fesses lorsque la poussée se prolonge, les poussées printanières et estivales et les rémissions automnales pendant plusieurs années.

✦ **Pseudolymphome actinique :** cette forme clinique sévère de la dermatite actinique chronique se caractérise par la survenue de papules et de plaques infiltrées sur des lésions d'eczéma chronique, prédominant sur les zones exposées et par une photosensibilité aux UVA et UVB, voire dans la lumière visible.

✦ **Vitiligo :** affection caractérisée par l'apparition de taches blanches sur les pieds, les mains, le visage, les lèvres ou toute autre partie du corps, causées par une dépigmentation avec disparition des mélanocytes. Cette dépigmentation peut être plus ou moins importante, et les taches blanches, de tailles variables. Le vitiligo n'est ni contagieux, ni douloureux, mais il peut entraîner une détresse psychologique importante.

✦ ***Xeroderma pigmentosum* :** maladie rare, génétique et héréditaire entraînant une sensibilité extrême de la peau aux rayons UV. Si les sujets atteints ne se protègent pas totalement du soleil, ils subissent un vieillissement accéléré de la peau et développent inévitablement des lésions oculaires et cutanées. En l'absence de traitement disponible, des mesures préventives drastiques et souvent très onéreuses doivent être prises pour limiter les symptômes.

manches longues, un pantalon couvrant, ainsi qu'un chapeau avec de larges bords (au moins 7 cm) et des lunettes de soleil anti-UV de bonne qualité (protégeant à 90-100 %). Pour être protecteurs, les vêtements doivent être secs.

Photoprotection externe

La photoprotection externe est indispensable avant toute exposition aux rayons du soleil. Elle protège les personnes dont la peau est fragile, mais permet aussi aux autres de bronzer dans de bonnes conditions. Le facteur de protection solaire (FPS) est un critère essentiel de choix du produit solaire : il est de 12 pour la haute protection, 20 pour la très haute protection et 50 pour la protection maximale. Le phototype doit être pris en compte *(tableau 3)*.

La crème doit être appliquée sur la peau à l'intérieur, vingt minutes avant l'exposition, de façon homogène et en quantité suffisante. Il faut veiller à protéger particulièrement certaines zones découvertes : épaules, oreilles, pieds, nuque et arrière des genoux. Le tube doit être récent, rebouché correctement et

Tableau 3. Les différents phototypes.

Phototypes	Cheveux	Peau	Éphélides	Coup de soleil	Bronzage
0	Blanc	Albinos	0	Constant	0
I	Roux	Laiteuse	+++	Constant	0
II	Blond	Claire	++	Constant	+
IIIA	Blond	Claire	+	Fréquent	+/++
IIIB	Châtain	Mate	+	Fréquent	++
IV	Brun	Mate	0	Rare	+++
V	Brun	Mate	0	Très rare	Très foncé
Méditerranéen	Noir	Foncée	0	Absent	Noir

Références

[1] Bourrain JL. Phototoxicité, photoallergie : diagnostic et prise en charge. Progrès en dermato-allergologie. 2008:135-150.

[2] Lambert D, Belon JP. Thérapeutique pour le pharmacien. Dermatologie. Issy-les Moulineaux: Elsevier Masson; 1998.

[3] La rédaction Prescrire. Photodermatose d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire. 2009;29(305):188-91.

conservé à l'ombre après usage. Enfin, une hydratation systématique de la peau après exposition est requise.

✦ **Les filtres naturels** (huile d'olive, de coco, d'arachide, de tournesol, de sésame) sont peu efficaces. Ces produits peuvent parfois être sources de photoallergies.

✦ **Les filtres chimiques** agissent comme chromophores en absorbant l'énergie lumineuse. Ils possèdent un spectre étroit anti-UVB seuls (acide para-aminobenzoïque [PABA], cinnamates, dérivés du benzydilène-camphre...) ou un large spectre efficace aussi contre les UVA, hydrosolubles et photostables (Mexoryl® SX, Mexoryl® XL, Tinosorb® M).

✦ **Les écrans** sont des poudres inertes qui réfléchissent et diffusent les rayons UV, visibles et IR (dioxyde de titane, oxyde de zinc, de fer, de magnésium, de mica ou de talc). Les particules de 180 à 250 microns, trop épaisses, sont désormais remplacées par des microparticules de 20 à 50 microns, cosmétiquement satisfaisantes, efficaces et non allergisantes. En pratique, l'adjonction d'additifs et de filtres est motivée pour augmenter l'étendue et la puissance de la protection (vitamines E et C, bêtacarotène, sélénium, flavonoïdes, strontium). Les formes galéniques sont variées : solutions, émulsions, gels et sticks.



Pour une bonne photoprotection, il est notamment recommandé de porter une tenue noire comprenant des manches longues, un pantalon couvrant, ainsi qu'un chapeau avec de larges bords.

✦ **Les réparateurs solaires** permettent de réhydrater et d'adoucir une peau agressée par le soleil. Ils associent des anti-inflammatoires et des adoucissants (aloès, alphabisabolol, avoine, eau thermale) à des hydratants (urée, acide hyaluronique ou lactique, sodium, pyrrolidone, carboxylate...) et à des substances régénératives (vitamines A et E, céramides, karité...).

Photoprotection active interne

Plusieurs médicaments sont proposés dans les dermatoses photo-induites, notamment la chloroquine et ses dérivés :

- Nivaquine® (chloroquine) comprimé à 100 mg possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention des lucites, à la posologie de deux à trois comprimés par jour, à débuter sept jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 premiers jours ;
- Plaquénil® (hydroxychloroquine) comprimé à 200 mg, possédant une AMM identique, à raison de deux à trois comprimés par jour, à débuter 7 jours avant le début de l'exposition solaire et à poursuivre pendant les 15 premiers jours.

Ces traitements sont souvent insuffisants pour traiter les lucites qui peuvent alors bénéficier de PUVA-thérapie ou de photothérapie par UVB TL01.

Protection contre le soleil : conseils généraux

- Ne pas exposer au soleil un enfant avant l'âge de trois ans et limiter l'exposition avant dix ans.
- En Europe, éviter l'exposition au soleil direct entre 11 et 16 heures durant la période estivale. L'énergie des ultraviolets (UV) y est maximale début juillet.
- La dose de rayons UV augmente de 4 % tous les 300 mètres (40 % à 3 000 mètres).
- Sur la neige, 80 % des rayons sont réfléchis, 25 % sur le sable et 15 % sur l'eau de mer.
- Les nuages sont traversés par les UV.
- Les activateurs de bronzage (essences de citron, huile de bergamote, méthoxypsoralène et bergaptène) activent la mélanogenèse, mais sont photoallergisants.
- Les autobronzants facilitent la coloration artificielle de la peau sans la protéger.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Asthme et sport, une association bénéfique

La pratique régulière d'un sport est recommandée au patient asthmatique. Elle lui permet de développer sa capacité pulmonaire et de renforcer ses muscles respiratoires. Toutefois, le respect de certaines précautions est indispensable. Un bon contrôle de l'asthme est notamment impératif avant le démarrage de l'exercice. Le compétiteur prenant un traitement antiasthmatique à base de médicaments contenant une substance interdite doit obtenir une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques.

Mots clés - asthme ; asthme d'effort ; dopage ; exercice physique ; sport ; traitement anti-asthmatique

Asthma and sport, a beneficial combination. Asthma patients are advised to do regular sport as it enables them to develop their lung capacity and strengthen their respiratory muscles. However, certain precautions must be taken. Proper asthma control in particular is essential before starting any exercise. Competitors taking asthma medications which contain a banned substance must obtain a therapeutic use exemption.

Keywords - asthma; asthma treatment; doping; exercise-induced asthma; physical exercise; sport

Sébastien LABARDE
Docteur en pharmacie

51 rue Pierre-Loti,
87100 Limoges, France

L'asthme concerne environ quatre millions de personnes en France, avec une prévalence de 6 à 7 % chez l'adulte et de 7 à 15 % chez l'enfant. C'est une affection chronique des voies respiratoires qui provoque une inflammation des bronches, une bronchoconstriction et une hypersécrétion de mucus. L'asthme se manifeste par des crises plus ou moins fréquentes et peut constituer une atteinte à la qualité de vie s'il est mal contrôlé.

Cette pathologie est généralement d'origine allergique mais peut également être provoquée par une baisse de la température extérieure ou l'exercice physique [1]. Cet asthme d'effort (ou bronchospasme induit par l'exercice), qui se manifeste quelques minutes après un effort physique intense, résulte d'une hyperventilation prolongée provoquant simultanément un refroidissement et un assèchement des voies respiratoires. Les signes cliniques de cette obstruction bronchique transitoire sont une dyspnée, des sifflements et une toux. Certains symptômes atypiques peuvent évoquer un asthme d'effort comme des quintes de toux, une douleur thoracique ou une diminution de la performance. En dehors d'autres facteurs déclenchants associés, la récupération se fait généralement dans l'heure, mais ce bronchospasme induit par l'exercice peut parfois entraîner une crise grave.

Les bienfaits du sport sur la maladie

✦ **Contrairement à une idée reçue, l'activité physique n'est pas déconseillée** mais, au contraire, bénéfique au patient asthmatique. Un enfant asthmatique peut et doit faire du sport. En effet, bien que l'exercice puisse être un facteur déclencheur, l'inactivité, qui entraîne le patient dans le cercle vicieux de la sédentarité, est particulièrement délétère.

✦ **En arrêtant le sport à cause des gênes respiratoires qu'il rencontre à l'effort,** le malade entre dans un état de déconditionnement physique qui potentialise les effets de l'hyper-réactivité bronchique. À l'inverse, la pratique sportive régulière augmente la tolérance à l'exercice en diminuant la dyspnée d'effort et améliore le contrôle de l'asthme. Quant au réentraînement à l'effort, il permet une diminution de la dose inhalée de corticoïdes chez la moitié des sujets. Enfin, l'exercice diminuerait la prévalence de la maladie [2].

✦ **La pratique sportive régulière a des bénéfices multiples** sur la physiopathologie de l'asthme : elle augmente les capacités respiratoires en améliorant le débit cardiaque et le contrôle ventilatoire, diminue l'intensité des crises et permet un meilleur contrôle respiratoire. L'asthmatique, comme tout sportif, acquiert peu à peu une meilleure perception corporelle qui lui permet d'identifier précocement les signes d'aggravation de sa pathologie. Au-delà de ces bénéfices physiologiques, l'activité physique a des bienfaits psychologiques et sociologiques non négligeables, puisqu'elle est un facteur de santé et de développement moteur

Adresse e-mail :
labarde.seb@gmail.com
(S. Labarde).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.009

et relationnel. Le sentiment de maîtrise de la maladie ainsi acquis peut permettre au patient de la vivre avec moins d'anxiété. Il ne la perçoit plus comme un handicap, reprend confiance en ses capacités et se sent moins isolé socialement.

Importance de l'éducation thérapeutique

✦ **Avant de penser à entreprendre un effort physique,** il est nécessaire de bien connaître sa pathologie. Pour cette raison, de nombreuses écoles de l'asthme agréées par la Haute Autorité de santé (HAS) existent en France. Elles proposent des formations sous forme d'ateliers interactifs, dispensées par des professionnels de santé, qui visent à éduquer les patients à la connaissance et à la prise en charge de la maladie [3].

✦ **L'éducation thérapeutique** a pour objectif de mieux faire connaître les symptômes de l'asthme, ses facteurs aggravants et ses risques, les signaux d'alarme et la conduite à tenir. Les traitements de la crise et de fond ainsi que la technique d'inhalation sont assimilés. Les principes de l'autosurveillance sont aussi évoqués : le débit expiratoire de pointe (DEP), lors duquel le patient peut évaluer son souffle grâce à un débitmètre de pointe ou peak flow, et le test de contrôle de l'asthme (TCA), simple et adapté à l'âge qui permet d'évaluer le niveau de contrôle de la maladie.

Les facteurs de risque bien identifiés

✦ **Le bronchospasme** n'apparaît pas systématiquement chez l'asthmatique lorsqu'il fait du sport. Il existe un certain nombre de facteurs de risques parmi lesquels :
- l'hyperréactivité bronchique ;
- la durée de l'exercice ;
- l'intensité de l'exercice ;
- la période d'exacerbation bronchique (contre-indication temporaire) ;
- la prise de certains médicaments ; les bêtabloquants, y compris en collyre, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont susceptibles de déclencher ou d'aggraver une crise d'asthme.



Les activités sportives en piscine sont vivement conseillées car elles occasionnent peu de réactions bronchiques en raison de l'atmosphère chaude et humide, à condition qu'il y ait peu d'émanation de chlore.

✦ **L'environnement joue un rôle très important.** L'air inspiré doit être réchauffé et humidifié dans les voies aériennes avant d'atteindre les alvéoles, ce qui explique qu'un air froid et sec limite la pratique sportive de l'asthmatique. Pour cette raison, il faut toujours considérer les conditions climatiques et atmosphériques :
- préférer une activité en milieu chaud et humide comme la natation ;
- éviter les sports en altitude où l'oxygène est plus rare ;
- prendre en compte la présence éventuelle d'allergènes ; il est donc préférable d'éviter l'exercice un jour de forte pollinisation ou de forte pollution atmosphérique.

Le choix de l'activité physique

✦ **Il est nécessaire de choisir une activité adaptée** à sa pathologie. Chez l'asthmatique, la plupart des sports sont autorisés même si certains sont plus conseillés que d'autres. Seule la pratique de la plongée sous-marine avec bouteille est interdite, d'une part, parce qu'il est impossible techniquement d'inhaler un médicament au fond de l'eau et, d'autre part, parce que l'air comprimé dans la bouteille contient une forte concentration de substances pouvant déclencher une crise. L'équitation est, quant à elle, déconseillée en raison d'un environnement allergique puissant. La course à pied (activité physique prolongée), le ski de fond, le hockey sur glace et le patinage (climat froid et sec), le football ou encore le rugby sont des sports que le patient asthmatique peut pratiquer, mais qui sont asthmogènes. Il faut donc être vigilant.

✦ **Les efforts brefs, entrecoupés de phase d'arrêt, sont recommandés** tels que les sports de raquette (tennis) ou de combat (karaté, judo, boxe), le sprint ou la gymnastique. Les activités collectives comme le handball sont bien tolérées (leur dimension sociale est importante), ainsi que le cyclisme (hors compétition), le golf, le ski alpin ou la marche [1].

✦ **Les activités sportives en piscine sont vivement conseillées.** En effet, la natation, le plongeon, l'aquagym et le water-polo occasionnent peu de réactions bronchiques car l'atmosphère est chaude et humide, ce qui aide les bronches à se détendre. Il faut faire attention cependant en cas d'émanation importante de chlore (chloramine). Les bassins désinfectés avec peu de chlore, voire aucun, et les piscines d'eau de mer ou ouvertes doivent être privilégiés.

Les sports en salle sont supportés, à condition que les locaux soient bien nettoyés et aérés.

Apprendre à faire un effort

✦ **Faire un effort, c'est apprendre à le préparer :** le début et la fin des exercices doivent être progressifs. L'échauffement, qui permet de préparer ses bronches à l'activité physique en accélérant progressivement le rythme respiratoire, est primordial. Il est adapté selon l'individu et le sport : il est d'autant plus progressif que l'activité et les conditions sont asthmogènes. Un échauffement général par des exercices respiratoires favorise la maîtrise du souffle. Il faut penser à bien respirer par le nez pour éviter d'assécher les bronches ; l'air inhalé se réchauffe et s'humidifie en passant par les narines avant d'atteindre les alvéoles. Un échauffement par alternance de séquences (d'une à deux minutes) de course lente et de marche est souvent proposé. Des exercices fractionnés, avec alternance, cette fois-ci, de course à haute intensité d'environ trente secondes et de récupération d'environ deux minutes, peuvent également être conseillés. Enfin, une course continue de 15 minutes à faible allure peut permettre aux bronches de s'ouvrir. À la fin de l'exercice, il ne faut pas s'arrêter brutalement afin que les bronches se réadaptent à une respiration de repos.

✦ **Faire un effort, c'est apprendre à le réguler :** il est question de couple intensité-durée. Les exercices brefs et intenses, ainsi que les exercices prolongés, c'est-à-dire supérieurs à 15 minutes mais faiblement intenses, entraînent peu de risque. Les exercices intenses de six à huit minutes sont les plus asthmogènes. Les courses de longue durée sont susceptibles de déclencher une crise. Il n'est cependant pas souhaitable de les contre-indiquer, mais plutôt d'en adapter l'intensité. Ainsi, l'asthmatique peut courir longtemps à une intensité d'exercice modérée correspondant à une situation de confort respiratoire, c'est-à-dire juste en dessous du seuil de dyspnée (moment où apparaît l'essoufflement), donc à la vitesse que le malade ne doit pas dépasser. Ce dernier doit pouvoir continuer à parler pendant l'effort.

> **À retenir**
>
> L'activité physique doit être adaptée à la tolérance à l'effort et peut être précédée, dix à quinze minutes avant l'exercice, de l'inhalation d'une à deux bouffées de bêta-2 mimétique dans le but de prévenir la crise d'asthme.

Le traitement médicamenteux

Suivant sa gravité, l'asthme nécessite un traitement dont les objectifs sont :
- d'obtenir le contrôle des symptômes ;
- de garantir la pratique normale des activités physiques ;
- de maintenir une fonction pulmonaire proche de la normale ;
- de prendre en charge les exacerbations ;
- d'éviter les effets secondaires du traitement ;
- de prévenir la mortalité liée à la maladie.

Le traitement est composé d'un traitement de fond administré quotidiennement, même en l'absence de symptômes, et d'un traitement de crise. Le traitement de fond est efficace à long terme sur la fréquence et l'intensité des crises. Il est le seul à pouvoir réduire l'inflammation chronique et restaurer le bon fonctionnement des voies aériennes. Il s'instaure après une évaluation du contrôle et de la gravité de l'asthme menée tous les trois mois par le médecin traitant et une fois par an par un pneumologue. Cette évaluation repose sur les critères de contrôle de l'asthme définis par le programme *Global initiative for asthma* (GINA) [4]. Elle n'est pas indispensable en cas d'asthme intermittent, mais trouve son indication dans l'asthme persistant léger, modéré et sévère avec des symptômes plus fréquents et une fonction respiratoire altérée.

✦ **Les médicaments du traitement de fond** sont généralement :
- les corticoïdes inhalés (traitement quotidien de base) ;
- les bêta-2 mimétiques de longue durée d'action (uniquement en association synergique avec les corticoïdes inhalés dans un asthme insuffisamment contrôlé par des corticoïdes seuls) ;
- les antileucotriènes administrés par voie orale.

Il est également possible d'avoir recours :
- à la théophylline à libération prolongée (en dernière intention dans le traitement de fond de l'asthme chez l'adulte et l'enfant en raison d'effets secondaires importants) ;
- aux corticoïdes oraux (dans l'asthme persistant ou sur des courtes durées en cas d'exacerbations, à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de prednisolone ou de prednisone pendant cinq à dix jours, ou dans l'asthme aigu grave) [1].

✦ **Les médicaments fréquemment utilisés en première intention dans la crise d'asthme** sont les bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques inhalés de courte durée d'action. Ils soulagent immédiatement en favorisant la décontraction des muscles bronchiques mais ne réduisent pas l'inflammation des bronches. Les anticholinergiques inhalés (ipratropium) peuvent parfois être utilisés.

Dopage et autorisation d'usage à des fins thérapeutiques

✦ **Parmi les médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme, certains font partie des substances interdites chez le sportif.** La liste des substances et méthodes interdites est établie

Références

[1] Battu V, Saint-Paul A, Buxeraud J. L'asthme. Act Pharm. 2014;53(Suppl 2):1-24.

[2] Lavaud S. Activité physique chez l'asthmatique : à conseiller et même à prescrire. 8 février 2013. http://francais.medscape.com

[3] Association Asthme et allergies. http://asthme-allergies.org/asthme

[4] Global Initiative for Asthma. 2015 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org

[5] Décret n° 2015-1684 du 16 décembre 2015 portant publication de l'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 6 novembre 2015. Journal Officiel n° 0293 du 18 décembre 2015. www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2015/12/16/MAEJ1530333D/jo

[6] Agence française de lutte contre le dopage. www.afld.fr

Conseils à l'officine pour une bonne pratique sportive chez l'asthmatique

- Ayez toujours dans la poche un traitement d'urgence en cas de crise d'asthme (aérosol type Ventoline®).
- Ne dépassez pas vos limites.
- Buvez avant, pendant et après l'effort.
- Tenez compte des conditions climatiques : évitez le vent, le brouillard, l'air froid et sec, ainsi que la pollution.
- Respirez bien par le nez et portez un masque ou un foulard sur la bouche si besoin pour réchauffer et humidifier l'air.
- Privilégiez la respiration diaphragmatique car respirer par le ventre permet de moins solliciter les muscles pour l'activité respiratoire, ce qui augmente la quantité d'oxygène disponible pour l'effort.
- Pensez à bien vous échauffer.
- Adaptez votre effort en fonction de votre état général et respiratoire : fatigue passagère, rhume…
- Ne reprenez pas le sport en période de convalescence de maladie très fatigante pour votre organisme (grippe).
- Arrêtez l'exercice et prenez rapidement un bronchodilatateur dès que survient une gêne respiratoire, une toux ou encore des sifflements.

par l'Agence mondiale antidopage (AMA) et publiée par décret [5].

Les bêta-2 agonistes sont interdits en permanence (en et hors compétition), exceptés :
- le salbutamol inhalé (maximum 1 600 µg/j) ;
- le formotérol inhalé (dose maximale délivrée de 54 µg/j) ;
- le salmétérol inhalé, conformément aux schémas d'administration thérapeutique recommandés par les fabricants.

Tous les glucocorticoïdes sont interdits en compétition lorsqu'ils sont administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale. Des études sont actuellement menées pour connaître l'influence réelle d'une utilisation de tels traitements chez le sujet sain. Jusqu'à présent, certains travaux mettaient en évidence une absence d'effet chez le sujet sain tandis que d'autres arrivaient à une conclusion opposée.

✦ **De nombreux sportifs asthmatiques ont besoin de leur traitement médicamenteux pour pratiquer leur activité.** L'usage de ces molécules, pour qu'il soit autorisé si elles font partie de la liste des substances interdites établie par l'AMA, impose au médecin d'accomplir quelques formalités administratives. Créée en 2007, l'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) permet aux sportifs de prendre un traitement à base de médicaments contenant une substance interdite. Elle doit être obtenue par tout sportif, licencié ou non, pouvant être soumis à un contrôle antidopage. La demande, adressée à l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD), est remplie par le patient et son médecin. Elle doit être envoyée au moins trente jours avant le début de la compétition, sauf en cas d'urgence médicale (envoi ultérieur toléré). Elle est examinée par trois médecins experts désignés par l'AFLD qui doivent, pour l'accepter, répondre négativement aux trois questions suivantes :
- existe-t-il une alternative au traitement prescrit sans préjudice sanitaire pour le sportif ?
- le traitement améliore-t-il la performance ?
- l'usage de cette substance est-il la conséquence de la consommation antérieure d'une substance dopante ?

L'AFLD notifie directement au sportif la décision d'acceptation ou de refus de l'AUT. Si la demande est validée, il convient de la garder précieusement avec soi et de la présenter à chaque compétition lors de tout contrôle antidopage [6].



L'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques permet aux sportifs de prendre un traitement à base de médicaments contenant une substance interdite.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Proposer des solutions efficaces et sûres en phytothérapie

Le soin et la recherche du bien-être par les plantes sont une tendance à laquelle les pharmacies n'échappent pas. La réglementation concernant les produits à base de plantes a beaucoup évolué ces dix dernières années. Le pharmacien doit veiller à référencer des produits efficaces et sûrs.

Mots clés - phytothérapie ; qualité ; réglementation ; sécurité

Offering effective and safe phytotherapy solutions. Using plants for health and wellbeing is a trend which pharmacies cannot escape. Regulations concerning plant-based products have evolved significantly over the last ten years. Pharmacists must ensure the products they stock are effective and safe.

Keywords - phytotherapy; quality; regulations; safety

Séverine DERBRÉ[a,b]
Maître de conférences en pharmacognosie

[a]Université d'Angers, UFR Santé, Département pharmacie, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers cedex 01, France

[b]EA921SONAS, Campus du végétal, 42 rue Georges-Morel, 49070 Beaucouzé, France

La phytothérapie recouvre l'emploi de végétaux pour soigner les maladies. Les plantes utilisées sont donc, le plus souvent, qualifiées de médicinales puisque certains de leurs organes présentent des propriétés médicamenteuses [1,2].

En France, les pharmaciens détenaient auparavant le monopole de la délivrance de ces drogues végétales qui soignent. L'évolution réglementaire récente réduit considérablement, irrémédiablement et dangereusement ce monopole, et peut influencer l'efficacité, la sécurité et la qualité des produits à base de plantes.



© Fotolia.com/JPC Prod

Les plantes utilisées en phytothérapie sont, le plus souvent, qualifiées de médicinales puisque certains de leurs organes présentent des propriétés médicamenteuses.

Marché des produits santé à base de plantes

✦ **Traditionnellement, les plantes médicinales** servaient à la préparation de mélanges pour tisanes. Au siècle dernier, les progrès de la chimie ont rendu cette pratique désuète, en particulier dans certains pays occidentaux. Néanmoins, en Amérique du Nord et en Europe, depuis une dizaine d'années, l'usage des plantes médicinales a, de nouveau, le vent en poupe.

✦ **En France, certains phytomédicaments** restent, dans quelques segments, les plus vendus parmi les médicaments sans ordonnance (Arnigel®, Coquelusédal nourrisson®, Daflon®, Euphytose®, Ginkor Fort®, Mildac®, Oddibil®, Oxyboldine®...) [3]. Pourtant, l'évolution réglementaire en matière de produits santé à base de plantes a conduit à une nette diminution du nombre de phytomédicaments disponibles à l'officine. Plusieurs ont été retirés du marché pour ensuite être commercialisés comme compléments alimentaires (CA). En juin 2015, moins de 50 figuraient sur la liste des médicaments à base de plantes de médication officinale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [4].

✦ **En parallèle, les CA,** dont certains sont à base de plantes, ont généré un chiffre d'affaires de 1,54 milliard d'euros en 2015. Plus de la moitié de ces produits reste délivrée dans les pharmacies où l'amélioration

Adresse e-mail : severine.derbre@univ-angers.fr (S. Derbré).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.010

Tableau 1. **Points communs et différences entre phytomédicaments, compléments alimentaires (CA) et dispositifs médicaux (DM) à base de plantes.**

	Phytomédicaments	CA à base de plantes	DM à base de plantes
Plantes	Plantes médicinales	Plantes alimentaires, 540 plantes médicinales autorisées, CA à base de plantes médicinales autorisées dans l'UE	Plantes pouvant être médicinales exerçant un effet thérapeutique par un moyen mécanique
Indications	Thérapeutiques	Nutritionnelles et physiologiques	Thérapeutiques
Autorités compétentes	ANSM/EMA	Anses/Efsa	ANSM
Mise sur le marché	AMM simplifiée : reconnaissance de l'usage traditionnel	Déclaration à la DGCCRF	Marquage CE sous la responsabilité du fabricant Classe I : autocertification Autres classes : organisme notifié choisi par le fabricant
Monopole pharmaceutique	Oui	Non	Non[1]
Efficacité	Selon la forme, la dose ; revendication sur la base de l'usage traditionnel, voire d'études cliniques	Selon la forme, la dose ; allégations (si présentes) prouvées par des études cliniques	Selon la forme, la dose ; évaluation clinique nécessaire au marquage CE
Sécurité	Plantes traditionnellement utilisées depuis plus de 30 ans dont 15 dans un pays de l'UE ; contrôle selon les normes des pharmacopées	Dossier sur la sécurité à déposer ; en lien avec la qualité des CA[2]	Rapport bénéfice-risque favorable ; responsabilité du fabricant
Qualité	Pharmaceutique	Dossier qualité à déposer : données sur la plante, le procédé de transformation et la préparation	Système d'assurance qualité (conception/fabrication/contrôle) fortement recommandé à partir de la classe II

[1] *Seuls les dispositifs médicaux de diagnostic* in vitro *destinés à être utilisés par le public rentrent dans le champ du monopole.*
[2] *Sécurité (www.sante.gouv.fr) ; des sites internet basés hors de France peuvent proposer des CA contenant des substances interdites par la législation française.*
AMM : autorisation de mise sur le marché. Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. CE : Communauté européenne. DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Efsa : European Food Safety Authority. *EMA :* European Medicines Agency. *UE : Union européenne.*

du tonus/de la vitalité mais également la réduction des troubles du sommeil et du stress sont les secteurs les plus porteurs en termes de chiffre d'affaires, avant les CA à visée minceur ou bien-être digestif [5]. Les autres CA sont commercialisés par correspondance ou *via* l'e-commerce, les magasins diététiques ainsi que les grandes et moyennes surfaces (GMS) et les parapharmacies.

✦ **Des dispositifs médicaux (DM)** à base de plantes apparaissent également depuis quelques années sur le marché français (Cyscontrol Médical®, Carbodigest®, Phytaroma spray gorge/nasal®, Toplexil Phyto®, Voxlysopaïne®, Aide à la perte de poids/Éliminer les calories/Infections urinaires/Réducteurs d'appétit des laboratoires Juvamine®), remplaçant parfois des CA de même composition ne pouvant pas légalement alléguer d'activité thérapeutique.

Rappels réglementaires

La réglementation des produits de santé à base de plantes est complexe *(tableau 1)*.

Médicaments à base de plantes

Les médicaments à base de plantes renferment une ou plusieurs substances végétales actives, responsables de leur activité thérapeutique [6]. L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités de santé (ANSM/*European Medicines Agency* [EMA]) permet leur commercialisation, dans les pharmacies d'officine uniquement. Depuis 2007, la procédure simplifiée d'enregistrement de l'usage traditionnel des spécialités à base de plantes [7] a été insérée dans le Code de la santé publique (CSP) [8]. Ainsi, si ces produits doivent toujours démontrer qu'ils sont sûrs et de qualité pharmaceutique, il n'est pas nécessaire d'apporter la preuve de leur efficacité clinique. Les drogues végétales des phytomédicaments doivent cependant être traditionnellement utilisées depuis au moins 30 ans dont 15 ans dans un pays de l'Union européenne (UE) sous une forme et à une dose donnée dans une indication thérapeutique définie. Un travail bibliographique permet au *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) de l'EMA de référencer l'ensemble des données sur les drogues végétales répondant à ce critère dans une liste de monographies en libre accès *via* internet [9]. Dans ces monographies, les usages traditionnels et, si les études cliniques le permettent, les usages bien établis sont détaillés, notamment les : indications thérapeutiques ; formes d'utilisation (tisane,

poudre ou extraits) ; posologies ; précautions d'emploi ; effets indésirables ; contre-indications ; interactions médicamenteuses *(Annexe A)*. La drogue végétale retenue doit se trouver dans le phytomédicament sous une forme et à une dose correspondant à ces usages traditionnels ou bien établis.

Compléments alimentaires

Les CA sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal. Ils renferment des nutriments ou d'autres substances, y compris d'origine végétale, ayant un effet nutritionnel ou physiologique. Ils sont commercialisés sous forme de doses (gélules, pastilles, comprimés, sachets, ampoules buvables), ce qui peut induire, chez le consommateur, une confusion avec les médicaments. Néanmoins, ils ne peuvent en avoir les effets thérapeutiques [10,11]. D'ailleurs, si certains CA sont commercialisés dans les officines, ces produits peuvent être vendus dans tous les commerces. Leur vente est possible après déclaration à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) qui dispose de deux mois pour s'opposer à la commercialisation. Dans cette déclaration, le demandeur mentionne les objectifs ou effets visés par le produit (sommeil, tonus/vitalité, digestion/transit, système urinaire…).

✦ **Une liste positive des vitamines et minéraux** pouvant entrer dans la composition des CA et les doses journalières maximales (DJM) ont été établies. Les CA ne contiennent pas plus de vitamines et de minéraux que les quantités ainsi définies *(Annexe B)*. Au-delà, il s'agit de médicaments.

✦ **Concernant les drogues végétales contenant de nombreuses molécules pouvant entrer dans les CA,** cette notion de dose seuil ne peut s'appliquer. Il a fallu déterminer quelles plantes pouvaient s'y trouver. Après harmonisation européenne, la réglementation indique aujourd'hui qu'il peut s'agir :

- des parties de plantes et plantes traditionnellement considérées comme alimentaires (graine de soja, baie de canneberge), à l'exclusion de leur préparation à visée non alimentaire ;
- de 540 plantes médicinales autorisées à entrer dans la formule des CA ; parmi celles-ci, 73 font l'objet de restrictions (drogues à hétérosides hydroxy-anthracéniques réservées à l'adulte, à éviter chez les femmes enceintes ou allaitantes et à ne pas prendre sur une période prolongée ; pas de caféine dans les CA à base de péricarpe d'orange amère contenant de la synéphrine ; plantes à phyto-estrogènes à éviter en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein…) [12] ;
- des plantes, non autorisées dans les CA en France, commercialisées dans des CA dans d'autres pays de l'UE, sous certaines réserves (absence de motivations de santé publique opposables).

✦ **Si aucune indication thérapeutique ne peut figurer sur les CA, des allégations nutritionnelles et de santé sont autorisées** par l'*European Food Safety Authority* (Efsa) quand la preuve en a été établie scientifiquement [13,14].

Il peut notamment s'agir d'allégations fonctionnelles génériques, applicables alors à tous les CA contenant lesdits actifs (article 13.1). Elles sont basées sur des données communément acceptées et concernent l'effet des actifs sur : la croissance, le développement et les fonctions de l'organisme ; les fonctions psychologiques et comportementales ; l'amaigrissement et le contrôle du poids, la satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire. En matière d'actif végétal, en dehors des plantes alimentaires (son de blé et son d'avoine, riches en fibres alimentaires), seuls les glucomannanes de konjac intègrent les 229 allégations fonctionnelles génériques : ils peuvent revendiquer le maintien d'un taux de cholestérol normal (4 g/jour) ainsi qu'une contribution à la perte de poids dans le cadre d'un régime hypocalorique (1 g, trois fois/jour) [15].

De nouvelles allégations relatives à la fonction sont désormais autorisées (article 13.5). Elles sont basées sur des données scientifiques récemment développées ou sur des données exclusives. Parmi les allégations acceptées, peu concernant les drogues végétales sont possibles. Quand elles le sont, cela peut parfois interpeller les professionnels de santé. Par exemple, l'Efsa a autorisé l'allégation « *les dérivés hydroxyanthracéniques améliorent la fonction intestinale* ». Un pharmacien ne s'opposera pas à cette assertion. Les effets thérapeutiques des drogues végétales agissant comme laxatif stimulant sont reconnus comme bien établis par l'EMA. Mais s'agit-il encore d'un effet physiologique ? Par ailleurs, leur mésusage peut conduire à des effets indésirables ou interactions avec des médicaments potentiellement graves [9,16,17].

Dispositifs médicaux

La nécessité de prouver scientifiquement les allégations nutritionnelles et surtout de santé figurant sur les CA, le coût induit ainsi que les difficultés à établir ces preuves rencontrées par les industriels du secteur a conduit récemment à l'émergence d'une troisième catégorie de produits santé à base de plantes, les DM.

Si ce sont souvent des instruments, appareils ou équipements, les DM peuvent également être des « *matières ou produits* […] *destinés par le fabricant à être utilisés chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de*

Notes

[1] Un extrait fluide DER (1:1) élaboré à partir d'une plante sèche contiendra environ dix fois plus de molécules qu'un extrait fluide DER (1:1) élaboré à partir de la même plante fraîche.

[2] *Hazard Analysis Critical Control Point* : analyse des dangers - points critiques pour leur maîtrise.

tels moyens » [18,19]. Ainsi, des extraits végétaux (poudre et extrait de baie de canneberge, fraction polysaccharidique de plantain, extrait de mousse islandaise) exerçant des effets thérapeutiques par un moyen considéré comme mécanique ont été commercialisés dans des DM de classe I ou IIa (risque faible ou moyen). Ces produits dépendent de l'ANSM. Pour mettre son produit sur le marché, le fabricant le soumet à une procédure d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles (autocertification ou certification par un organisme notifié) afin d'obtenir le marquage Communauté européenne (CE). Les DM à base de plantes n'entrent pas dans le monopole pharmaceutique puisqu'ils n'ont pas de finalité diagnostique. Dans la mesure où ils servent à prévenir, contrôler, traiter ou atténuer une maladie, ils ont une indication thérapeutique qui peut figurer sur le produit. Néanmoins depuis le 1er semestre 2016, les DM s'avalant doivent être de la classe III (risque élevé), évalués cliniquement par l'EMA. Une période de transition de trois ans est prévue.

Autres formes

✦ **Des extraits végétaux peuvent également se trouver dans des produits cosmétiques** à base de plantes médicinales (Vitiven®) pour protéger ou maintenir en bon état les parties superficielles du corps humain [20]. Ils ne peuvent pas alléguer d'effets thérapeutiques ou contenir des actifs ayant ces activités. Ils sont autorisés à la commercialisation par l'ANSM.

✦ **Les plantes médicinales destinées à la préparation de tisanes** peuvent, par ailleurs, être commercialisées à l'officine en l'état pour la préparation de tisanes. Les 147 plantes sorties du monopole pharmaceutique en 2008 peuvent également être vendues par les autres commerces [21]. Depuis août 2013, les pharmaciens sont de nouveau autorisés à effectuer des mélanges pour tisanes, selon le respect de règles strictes [22-24]. À noter que les indications thérapeutiques ne peuvent pas être mentionnées sur l'étiquette de la tisane. Pour toucher plus de clients, Mediflor commercialise également des capsules pour infusions "santé".

✦ **Les plantes médicinales servent également à préparer des teintures mères homéopathiques** (TMH) *(encadré 1)*. Certaines sont commercialisées comme des médicaments homéopathiques (*Arnica Montana* TM Boiron®) quand d'autres servent à la réalisation de préparations magistrales. Cependant, leur mode d'obtention par extraction des molécules présentes dans les plantes fraîches par un solvant hydroalcoolique les fait rentrer dans le champ de la phytothérapie dans la mesure où elles renferment des entités chimiques, certes en faible quantité, mais susceptibles d'exercer des activités pharmacologiques, voire toxiques. Il est possible, à ce sujet, de relater le cas récent d'une intoxication à la strychnine par une personne ayant ingéré une quantité importante de TMH de *Nux vomica* à la suite d'un épisode boulimique. Il semble raisonnable de considérer la thérapeutique comme homéopathique (donc sûre) à partir du moment où la TMH a été diluée au moins 1/10 000e (2 CH ou 4 DH) [25].

✦ **De même, les extraits fluides de plantes fraîches standardisés** (EPS, Phytoprevent) correspondent à une extraction par un mélange d'eau et d'éthanol des molécules présentes dans la plante fraîche congelée et cryobroyée. Ils sont principalement destinés à la réalisation de préparations magistrales nécessitant une prescription. Certains sont commercialisés comme CA (Phytostandard de passiflore, de valériane…). La phytothérapie, elle, utilise traditionnellement des plantes sèches et cette pratique conduit souvent à une dilution des actifs[1].

Encadré 1. Les teintures mères homéopathiques, des produits de phytothérapie

Les molécules végétales présentes dans les teintures mères homéopathiques sont susceptibles d'exercer des effets pharmacologiques, voire toxiques. Il faut donc considérer l'existence possible d'effets indésirables, de précautions d'emploi et d'interactions médicamenteuses.

Cas des huiles essentielles

Les huiles essentielles (HE) obtenues à partir des plantes aromatiques peuvent être des actifs de :
- phytomédicaments car certaines font l'objet d'une monographie du *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) indiquant leur usage traditionnel dans certaines pathologies (HE de menthe poivrée, de lavande officinale…) ; (Pérubore, Euvanol spray…) ;
- compléments alimentaires à base de plantes (Cyscontrol flash®, gamme Oléocaps®…) ;
- dispositifs médicaux (Gel cryo Eona®) ;
- produits cosmétiques (lotion boutons de lèvres Phytosun arôm®, Déo stick-Men Puressentiel®…).

De différentes qualités, elles sont également en vente libre, à l'exception de quelques HE neurotoxiques ou irritantes qui sont dans le monopole pharmaceutique pour prévenir leur consommation.

Références

[1] ANSM. Pharmacopée française 11e ESCOP. http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preambule-index

[2] Pharmacopée européenne. Vol. 8.3. 8e éd. Strasbourg: Conseil de l'Europe; 2015.

[3] Champy P. Produits de santé à base de plantes, compléments alimentaires : bilan pour l'année 2013 et évolutions en 2014. La phytothérapie européenne. 2015;84:5-11.

[4] ANSM. Annexe 2 : Liste des médicaments de médication officinale à base de plantes. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8f4ff6d8ea5865efab1c1e5940be6e63.pdf

[5] Synadiet. Chiffres clefs 2014 du marché des compléments alimentaires en France. www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/synadiet_chiffres_clefs_2015.pdf

[6] Légifrance. Code de la santé publique. Article L. 5111-1. Alinéa 16. http://legifrance.gouv.fr

[7] EUR-Lex Europa. Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. http://eur-lex.europa.eu/homepage.html

[8] Légifrance. Ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 - art. 1. Journal Officiel de la République française du 27 avril 2007. http://legifrance.gouv.fr

[9] Agence européenne du médicament (EMA). Herbal medicines for human use. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d



La forme tisane reste une solution quand il est difficile de sélectionner un produit contenant une plante sous la forme et à la dose potentiellement efficace.

Qualité des produits de santé à base de plantes

✦ **La qualité des phytomédicaments** est la même que celle imposée aux autres médicaments : des contrôles de qualité des matières premières (plantes), produits de transformation (extraits, poudre) et produits finis sont exigés.

✦ **Le cas des CA** est cependant plus complexe. Des chercheurs toulousains ont publié en 2015 les résultats de leurs analyses de la composition de CA "vitalité sexuelle naturels" à base de plantes : les deux tiers de ces produits contenaient également des inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase (sildénafil, tadalafil, vardénafil) ou leurs analogues [26]. En effet, les CA ne sont pas soumis systématiquement à une évaluation visant à garantir leur qualité. C'est le distributeur qui est responsable de la conformité de la mise sur le marché dans le respect des normes en vigueur, de sécurité et de non-tromperie du consommateur [27]. L'idée n'est pas ici de montrer du doigt l'ensemble des CA. Cependant, dans un contexte où leur nombre ne cesse de croître, la DGCCRF se trouve confrontée à une mission de contrôle colossale.

Il s'agit donc plutôt de souligner la nécessaire sélection, dans les pharmacies d'officine, de gammes de CA issus de laboratoires pouvant justifier de la mise en place de procédures qualité, proches de celles pouvant exister dans l'industrie pharmaceutique. La qualité générale des CA à base de plantes devrait s'améliorer : l'arrêté du 24 juin 2014 impose désormais aux fabricants d'intégrer dans le dossier soumis à la DGCCRF des données sur la plante (identité, origine, pratiques culturales), le procédé de transformation (description des étapes, intrants mis en œuvre, ratio d'extraction) ainsi que sur la préparation elle-même (caractérisation, pureté, stabilité) dans le cadre du principe d'analyse HACCP[2] et de rendre obligatoire la mise à disposition de ces informations lors des contrôles [12,28].

✦ **Concernant les DM,** à partir de la classe II, il est fortement recommandé de mettre en place un système assurance qualité et de le faire certifier. Dans ce contexte, certains DM à base de plantes commercialisés étant encore de classe I et IIa, il semble préférable de s'assurer que des contrôles des matières premières, produits intermédiaires et produits finis sont bien mis en place par le laboratoire qui commercialise le DM à base de plantes.

Sécurité des produits de santé à base de plantes

La sécurité des produits à base de plantes est étroitement liée à leur qualité. Cependant, il faut aussi tenir compte des données disponibles sur les drogues végétales retenues et la ou les formes sous lesquelles elles sont employées.

✦ **Un moyen de garantir la sécurité du consommateur** est de concevoir des produits dans lesquels la drogue végétale est utilisée sous la forme de son usage traditionnel, voire de son usage bien établi. C'est toujours le cas dans des

Références

[10] EUR-Lex Europa. Directive européenne 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002L0046:20060421:FR:PDF

[11] Légifrance. Décret 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341

[12] Légifrance. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id

[13] Anses. Les allégations. www.anses.fr/fr/content/les-all%C3%A9gations, consulté en octobre 2015.

[14] Efsa. Allégations nutritionnelles et de santé. www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/nutrition

[15] European commission. EU Register on nutrition and health claims. http://ec.europa.eu/nuhclaims

[16] Efsa. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to hydroxyanthracene derivatives and improvement of bowel function pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006, Efsa Journal. 2013;11(10):3412.

[17] Boutefnouchet S, Champy P, Hennebelle T et al. Comments on EFSA's opinion about the health claim "improvement of bowel function" for hydroxyanthracenic derivatives. Phytomedicine. 2014;21(7):928-30.

[18] Légifrance. Code de la santé publique. Article L. 5211-1 modifié par Ordonnance n° 2010-250 du 11 mars 2010 - art. 2. http://legifrance.gouv.fr

Références

[19] EUR-Lex Europa. IVE 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:fr:PDF

[20] Légifrance. Code de la santé publique. Article L. 5131-1 modifié par Loi n° 2011-12 du 5 janvier 2011 - art. 8. http://legifrance.gouv.fr

[21] Légifrance. Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du Code de la santé publique. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019375944&categorieLien=id

[22] Rouger C, Derbré S, Proposer les solutions de phytothérapie adaptées pour combattre les troubles du sommeil. Act Pharm. 2014;53:47-52.

[23] Pharmacopée française 11e édition. Mélanges pour tisanes pour préparations officinales. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/60d8887f6163e4da4f8f67459d6d2098.pdf

[24] Pharmacopée française 11e édition. Tisanes. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b2d8f15c05ce3d8677454e429d9275cb.pdf

[25] Gicquel T, Lepage S, Baert A et al. Cas clinique : à propos d'une intoxication à la strychnine par la teinture mère *Nux vomica*. Ann Toxiol Anal. 2012;24:33-7.

[26] Gilard V, Balayssac S, Tinaugus A et al. Detection, identification and quantification by ^{1}H NMR of adulterants in 150 herbal dietary supplements marketed for improving sexual performance. J Pharm Biomed Anal. 2015;102:476-93.

Encadré 2. Proposition de démarche pour sélectionner des produits à base de plantes efficaces : l'exemple des produits à base de chardon-Marie

La demande des consommateurs en produits de phytothérapie hépatoprotecteurs est forte, notamment dans un contexte de chimiothérapie anticancéreuse. Contrairement aux parties aériennes de *Desmodium adscendens*, les fruits du chardon-Marie (*Silybum marianum*) font l'objet d'une monographie réalisée par le *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) *(Annexe C)*. Ils peuvent donc, sous certaines formes, figurer dans des phytomédicaments. Ils sont traditionnellement utilisés en cas de difficultés à digérer, ballonnements et flatulences. Ils disposent également d'un usage bien établi comme traitement adjuvant des troubles hépatiques liés à l'alcool [29].

Dans ce cadre, un extrait sec (solvant : acétate d'éthyle ; ratio drogue sur extrait natif 36-44 : 1)[1] standardisé pour contenir 40 à 65 % de silymarine, exprimée en silybine, est employé à raison de 173 à 186,7 mg (soit 140 mg de silymarine [DNPH] ou 108,2 mg [CLHP]) par prise, trois fois par jour.

Analyse de la composition de quelques phytomédicaments :
- Légalon® : 100 mg/cp d'extrait de *Silybum marianum* apportant 70 mg de silymarine exprimée en silybine (solvant : acétate d'éthyle ; ratio drogue sur extrait [36-44:1]) ; posologie : 2 cp, deux à trois fois par jour, soit 140 mg de silymarine par prise ; forme et posologie de l'usage bien établi à privilégier ;
- Arkogélules Chardon-Marie® : 390 mg/gél de poudre de fruit de *Silybum marianum* ; posologie : 1 gél., trois fois par jour (max : 5/jour) ; posologie de l'usage traditionnel

[1] g d'extrait sec est obtenu par extraction par de l'acétate d'éthyle de 36 à 44 g de fruits de chardon-Marie.

Tableau 2. Drogues végétales dont l'efficacité thérapeutique a été prouvée par des études cliniques, formes d'utilisation correspondant et exemples de produits (liste non exhaustive) [9].

Indication thérapeutique	Drogue végétale	Forme et posologie de l'usage bien établi	Exemple de produit
Prévention des nausées et vomissements lors du mal des transports	Rhizome de gingembre	1 à 2 g de poudre, 1 h avant le voyage	Arkogélules gingembre (3/prise)
Traitement de la constipation	Tégument de graine d'ispaghul	7 à 11 g de poudre, en 1 à 3 doses	Spagulax (1 à 2/prise, 1 à 3/jour)
Traitement adjuvant des troubles hépatiques liés à l'alcool	Fruit du chardon-Marie	173 à 186,7 mg/prise d'extrait sec (acétate d'éthyle) DER (36-44:1), 3 fois/jour	Légalon (2/prise, 3/jour)
Traitement (de courte durée) de la constipation occasionnelle	Feuille de séné	Forme apportant au maximum 30 mg d'hétérosides hydroxy-anthracéniques/jour	Arkogélules séné (1 à 2 le soir au coucher, à renouveler éventuellement le matin)
Traitement de l'insuffisance veineuse chronique (jambes lourdes)	Feuille de vigne rouge	360 à 720 mg/prise d'un extrait sec aqueux DER (4-6:1), 1 à 2 fois/jour	Antistax forte (1/prise)
Traitement de la toux grasse	Feuille de lierre grimpant	15 à 65 mg/prise d'extrait sec hydro-éthanolique (EtOH 24 à 30 %) DER (4-8:1), 45 à 105 mg/jour	Prospan (2/jour)
Amélioration des capacités d'apprentissage et de la qualité de vie en cas de démence sénile	Feuille de ginkgo	120 à 240 mg/prise d'extrait sec hydro-acétonique (acétone 60 %) DER (35-67:1), 240 mg/jour	Tanakan (6/jour)
Traitement des épisodes dépressifs mineurs à modérés	Sommités fleuries de millepertuis	300 mg/prise d'extrait sec hydroalcoolique (80 %), 3 fois/jour	Mildac, Prosoft, Elusanes millepertuis (3/jour)
Soulagement de la tension nerveuse et des troubles du sommeil	Racine de valériane	Extrait sec hydro-éthanolique (EtOH 40 à 70 %) équivalent à 2 à 3 g de drogue/prise, jusqu'à 3 fois/jour	Elusanes valériane (2/prise)
Traitement de courte durée des douleurs lombaires	Écorce de saule	1 574 mg/j d'extrait sec hydro-éthanolique (EtOH 70 %) DER (8-14:1) titré à 15 % de salicine	Pas de produit Tisane
Traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate	Fruit du palmier de Floride	160 mg d'extrait mou hexanique DER (7-11:1), 2 fois/jour	Permixon (2/jour)
Symptômes du syndrome prémenstruel	Fruit du gattilier	20 mg d'extrait sec hydroalcoolique (EtOH 60 %) DER (6-12:1), 1 fois/jour	Elusanes gattilier (2/jour)

DER : drug to extract ratio.

phytomédicaments. Les drogues végétales sont traditionnellement utilisées sous forme de tisanes (extrait aqueux). Ainsi, conseiller des phytomédicaments quand cela est possible ou des plantes

médicinales pour tisanes de qualité pharmaceutique garantit la sécurité du consommateur.

✦ **En tout, 540 plantes sont autorisées** dans les CA. L'arrêté de juin 2014 qui en a établi la liste indique que les industriels doivent détenir des informations visant à démontrer l'innocuité des CA. Il leur est conseillé de réaliser en amont une démarche d'analyse des risques fondée tout d'abord sur une recherche bibliographique (HACCP)[2]. Si celle-ci met en évidence un risque avéré ou suspecté, l'opérateur doit s'assurer de l'absence de toxicité par des tests toxicologiques supplémentaires. Il est également recommandé de se rapprocher le plus possible de l'usage traditionnel des plantes afin de limiter les risques. Par ailleurs, pour 73 plantes parmi les 540 plantes, des restrictions doivent figurer sur l'étiquette. C'est bien, mais ce n'est pas assez : par exemple, pour les plantes à hétérosides hydroxyanthracéniques, aucune mise en garde ne figure vis-à-vis des personnes ayant des problèmes cardiaques et/ou prenant des médicaments dans ce cadre. Par ailleurs, certaines plantes ayant fait l'objet d'un signalement de pharmacovigilance figurent encore sur la liste (fruit vert de l'oranger amer) [30].

✦ **Concernant les DM,** dans le dossier de marquage CE, le fabricant doit apporter les preuves que les risques potentiels liés à l'utilisation du dispositif (en prenant en compte conception, fabrication, transport, stockage et exploitation) permettent le maintien d'un rapport bénéfice-risque favorable.

Efficacité des produits de santé à base de plantes

La phytothérapie est de l'allopathie, ce n'est pas une médecine douce. Les effets physiologiques, thérapeutiques indésirables, voire toxiques sont liés aux molécules de la drogue végétale qui, selon le mode de préparation et la posologie, seront ingérées.

L'efficacité des produits à base de plantes doit être considérée différemment selon les produits. Si les phytomédicaments comme les DM peuvent revendiquer un effet thérapeutique, les CA à base de plantes n'exerceront que des effets physiologiques.

✦ **Dans les phytomédicaments,** les plantes actives sont au moins retrouvées sous les formes et aux doses de l'usage traditionnel. Dans certains cas, des études cliniques ont été réalisées et sont suffisantes pour conclure à un usage bien établi. Afin de proposer des produits efficaces aux clients des pharmacies, il convient si possible de s'en rapprocher *(encadré 2)*. Il faut alors se pencher sur la composition du médicament : la forme utilisée correspond-elle à l'usage bien établi ? La dose utilisée est-elle appropriée ? Quand des extraits sont employés, le solvant d'extraction doit être repéré. Il est également utile de comprendre la notion de ratio drogue sur extrait ou *drug to extract ratio* (DER). Ce rapport [X : Y] permet d'estimer la quantité de drogue de départ X ayant permis d'obtenir la quantité d'extrait Y, ingérée lors d'une prise par exemple.

✦ **Les CA ne peuvent pas exercer d'effets thérapeutiques,** seulement des effets physiologiques. À ce titre, très peu d'allégations basées sur des preuves scientifiques ont été autorisées par l'Efsa. En revanche, l'Efsa et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) considèrent que les plantes médicinales ayant des activités thérapeutiques relevant d'un usage traditionnel selon l'EMA peuvent avoir des propriétés physiologiques dans le secteur des CA. Parfois, il n'existe pas/plus de phytomédicaments à base de drogues végétales pourtant utiles pour un conseil officinal (baie de canneberge, racine d'échinacées, rhizome de gingembre), ces derniers ayant été supplantés par des CA moins contraignants à mettre sur le marché. L'analyse des formes et posologies de plantes médicinales employées dans les CA semble alors indispensable pour référencer à l'officine celles qui sont les plus susceptibles d'améliorer l'état des clients.

✦ **Le dossier de marquage CE des DM,** y compris à base de drogues végétales, doit inclure une évaluation clinique lors la démonstration de la conformité aux exigences essentielles. Il peut s'agir de nouvelles études ou de données bibliographiques. Les formes et les posologies des drogues végétales employées pour leurs effets mécaniques devraient donc correspondre aux études cliniques favorables publiées.

Le *tableau 2* propose une liste non exhaustive de drogues végétales ayant un usage thérapeutique bien établi ainsi que des produits à base de plantes susceptibles d'apporter les actifs végétaux à des doses efficaces.

✦ **La forme tisane reste une solution** quand il est difficile de sélectionner un produit contenant une plante sous la forme et à la dose potentiellement efficace. Les mélanges pour tisanes présentent plusieurs intérêts notamment de par leur mode de préparation et les doses de drogues qu'ils peuvent contenir. En effet, l'eau étant employée pour réaliser l'infusion, la décoction ou la macération, la tisane constitue un extrait aqueux utilisé traditionnellement. Les quantités de drogues peuvent également être choisies de façon à obtenir une dose efficace, au minimum selon l'usage traditionnel, à chaque prise (généralement de l'ordre du gramme), ce qui n'est pas toujours le cas des CA. Pour cela, il semble préférable de se limiter à un mélange de cinq plantes, dont trois portent l'activité [23].

Références

[27] Ministère des Affaires sociales, de la Santé et du Droit des femmes. Questions-réponses sur les compléments alimentaires. www.sante.gouv.fr/questions-reponses-sur-les-complements-alimentaires.html

[28] Ministère des Finances et des Comptes publics. Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique. DGCCRF. Garantir la qualité des compléments alimentaires : le dispositif réglementaire. www.economie.gouv.fr/dgccrf/garantir-qualite-des-complements-alimentaires-dispositif-reglementaire

[29] Agence européenne du médicament (EMA). European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2015/07/WC500190402.pdf

[30] Bureau L. Ces plantes médicinales qui deviennent nutraceutiques. La phytothérapie européenne. 2015;84:12-6.

Annexe A, B et C. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (Annexes A, B et C) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur www.sciencedirect.com et http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.010

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer et présentant une sécheresse buccale

La xérostomie ou sécheresse buccale induite par les traitements anticancéreux peut nuire à l'alimentation. Il est primordial de la prendre en charge précocement grâce à des mesures hygiéno-diététiques adaptées afin d'améliorer la qualité de vie des patients et d'éviter de compromettre le déroulement optimal du traitement.

Mots clés - cancer ; chimiothérapie ; radiothérapie ; recommandation nutritionnelle ; sécheresse buccale ; xérostomie

Caroline BATTU
Pharmacien

76 rue Victor-Gelu,
83000 Toulon, France

Chez les patients atteints de cancer, notamment des voies aéro-digestives supérieures, la xérostomie ou sécheresse buccale constitue un effet indésirable attendu des traitements. Elle affecte la parole et la salivation. En raison des difficultés à mastiquer, à avaler et à se nourrir ainsi que de la cachexie associée au cancer, ses répercussions sur l'état de santé général et son impact sur la qualité de vie sont significativement importants. Elle est susceptible d'entraver le bon déroulement d'un protocole de soins.

Les principaux enjeux

La xérostomie doit être prise en charge rapidement afin d'éviter qu'elle ne persiste et n'altère l'état nutritionnel. En effet, le statut nutritionnel du patient est primordial en termes d'observance du traitement, puis de pronostic de guérison [1]. Les conseils alimentaires et d'hygiène de vie occupent une place prépondérante dans l'accompagnement des patients pour les aider à mieux vivre la perte de cette fonction salivaire.

Mieux comprendre la xérostomie chez un patient atteint d'un cancer

✦ **La xérostomie se définit par un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres** suite à une diminution de la quantité de salive produite par les glandes salivaires, voire à son absence totale [2].

✦ **Outre une intervention chirurgicale cervico-faciale ou des glandes salivaires et certaines chimiothérapies, la radiothérapie** dirigée dans la région de la tête et du cou constitue l'une des causes majeures de la xérostomie [1,3]. Elle entraîne très souvent une atteinte des glandes salivaires (organes à forte radiosensibilité difficiles à exclure du champ d'irradiations). Au-delà de l'âge et de la susceptibilité individuelle, elle dépend notamment des doses reçues et de la durée du traitement. Elle apparaît habituellement au cours des deux ou trois premières semaines de radiothérapie. La bouche peut être asséchée temporairement ou à long terme [2]. La xérostomie chimio-induite est quant à elle habituellement temporaire et disparaît dans les deux à huit semaines après la fin du traitement [3]. Néanmoins, elle constitue un facteur de risque notoire qui, associé aux complications hématologiques de la chimiothérapie (neutropénie et thrombopénie), favorise la survenue d'infections fongiques, particulièrement invalidantes et expose à un risque de dénutrition.

✦ **En raison du rôle physiologique majeur de la salive** *(encadré 1)* [4], les conséquences de la xérostomie sur la cavité buccale sont multiples, réversibles ou irréversibles : douleurs, dépôt de plaque dentaire, gingivite, mucite, risque carieux accru et risque infectieux [1]. Cette insuffisance salivaire a aussi des conséquences fonctionnelles perturbant la qualité de vie du patient : troubles de l'élocution, difficultés à mastiquer et à avaler (aggravation d'une dysphagie), incapacité à s'alimenter correctement et dysgueusie (déjà potentiellement perturbée par certaines chimiothérapies) [1,3].

Encadré 1. Les fonctions de la salive [1,4]

La salive est sécrétée par les glandes salivaires (entre 500 mL et 1,5 L/j). Elle est composée d'éléments protecteurs et régulateurs : eau (99 %), substances organiques (protéines, facteurs de croissance, molécules azotées, hormones, lipides, glucides) et inorganiques (ions sodium, potassium, calcium, chlorures, bicarbonates, hydrogène…). Elle intervient dans l'élocution, la mastication, la déglutition, la perception du goût et la digestion. Elle préserve aussi la santé bucco-dentaire, contrôle la flore microbienne buccale, constitue une barrière essentielle contre les attaques carieuses et contribue au maintien de l'intégrité de l'émail dentaire.

Adresse e-mail :
caroline.battu@orange.fr
(C. Battu).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.011

Note

[1] Vite fait, Bienfaits® est un site sur lequel l'Institut polytechnique LaSalle Beauvais (60) livre des solutions (recettes, conseils culinaires…) pour redonner envie aux patients de cuisiner pendant un cancer, malgré les effets secondaires dus aux traitements anticancéreux, en optimisant les apports nutritionnels quotidiens tout en conservant le plaisir de manger et de partager un repas en famille. Une application smartphone gratuite est téléchargeable : http://vitefaitbienfaits.fr

✦ **Les mesures prophylactiques d'hygiène bucco-dentaire** limitent le risque d'infections buccales et préservent un bon état dentaire. Un brossage soigneux et régulier des dents (ou des prothèses dentaires) après chaque repas, l'utilisation de dentifrice fluoré, de fil dentaire, de bains de bouche bicarbonatés (à préférer aux solutions contenant de l'alcool accentuant la sécheresse) trois à quatre fois par jour, ainsi qu'une alimentation non cariogène et équilibrée sont indispensables en cas d'insuffisance ou d'absence de sécrétion salivaire [1].

✦ **Des correcteurs de l'insuffisance salivaire,** commercialisés sous forme de sprays ou de gels humectants (Aequasyal®, Artisial®, Elgydium Clinic® spray bouche sèche, GC Dry Mouth®, Gum Hydral®) ou de comprimés (Sulfarlem®, Sulfarlem S25®) peuvent améliorer le confort buccal et la qualité de vie des patients malgré leurs effets transitoires et souvent de courte durée. Enfin, un sialagogue à base de pilocarpine (Salagen®) peut être prescrit en cas d'hyposialies et de xérostomies post-radiothérapiques de l'adulte.

En pratique

En complément des traitements proposés par l'équipe de soins, l'approche éducative est la pierre angulaire de la prise en charge de la xérostomie [3]. Le discours devra être informatif et étayé, sans pour autant tomber dans une relation scolaire, et le langage explicatif, tout en évitant le champ lexical de l'obligation.

L'accompagnement nutritionnel

Dans la prise en charge de la xérostomie radio- ou chimio-induite, les règles hygiéno-diététiques et les conseils officinaux sont primordiaux ; il convient d'associer à l'alimentation une notion de plaisir pour stimuler d'autant plus la sécrétion salivaire.

Aborder la xérostomie au comptoir

✦ **Au comptoir, quelques questions ouvertes** *(encadré 2)* permettent de mettre en lumière les répercussions vécues au quotidien par le patient, d'autant plus s'il n'ose pas ou ne pense pas à les exprimer car il tolère ou s'est habitué à ce retentissement fonctionnel.

✦ **L'écoute des troubles rapportés par le patient renseigne sur le degré de sévérité de la gêne occasionnée,** son évolution depuis son apparition et la tolérance individuelle face à cet effet iatrogène. Une difficulté à parler, à mastiquer, à déglutir ou à apprécier un goût, un besoin d'humidifier la bouche fréquemment, d'avoir de l'eau à portée de main jour et nuit, de sucer des bonbons, des complications à type de candidoses récidivantes, de nombreuses caries précoces, une gingivite tartrique et une parodontopathie sont autant de symptômes révélateurs d'une xérostomie dont découlent inévitablement des restrictions alimentaires quotidiennes [1].

Aider le patient à adapter la xérostomie à sa vie

L'accompagnement nutritionnel permet aux patients d'adapter les pratiques culinaires à leur mal-être, de conserver un statut nutritionnel optimal et d'éviter la désocialisation [5]. Ils doivent rester maîtres de leurs choix alimentaires.

Les mesures hygiéno-diététiques à privilégier doivent être discutées en tenant compte des besoins, du mode de vie, des goûts et des habitudes de chacun. Il convient, par ailleurs, d'orienter la personne, au moment approprié, vers des spécialistes (chirurgien-dentiste, diététicien, nutritionniste, orthophoniste…).

Une alimentation sur mesure

Une alimentation qualitativement et quantitativement correcte contribue à mieux gérer la xérostomie et à améliorer la qualité de vie.

La texture, la température et le goût des aliments peuvent stimuler la production de salive, la mastication et la déglutition [6].

Adapter la sécheresse buccale au quotidien

Le manque de salive rend difficile la déglutition, donc l'alimentation, et favorise le dépôt de plaque dentaire, les mycoses, les aphtes et les gingivites. Les patients sont amenés à boire davantage et à manger des plats ou des aliments peu sucrés, peu salés, peu épicés, peu acides, plus frais, plus onctueux, mais aussi plus faciles à mâcher et à avaler [1,2,5,7-9].

✦ **Pour maintenir un apport hydrique suffisant** [1,7-9], il est conseillé de boire au moins 1,5 L par jour (eau, jus

Encadré 2. **Évaluer la façon dont le patient vit avec une xérostomie**

✦ **Les répercussions sur ses activités quotidiennes :** *Qu'est-ce que la sécheresse buccale a changé dans votre quotidien ? Que vous empêche-t-elle de faire ?*

✦ **Son vécu par rapport aux symptômes :** *Depuis quand et comment la ressentez-vous ? Avez-vous d'autres symptômes inconfortables ? Si oui, lesquels ? Avez-vous perdu du poids ?*

✦ **Ses habitudes alimentaires :** *Qu'avez-vous mangé lors des deux derniers jours ? Comment avez-vous modifié vos habitudes alimentaires ?*

Il est important de penser à corriger les réponses par des suggestions : *« Ce serait bien que… »*

de fruits, tisane de camomille, lait), régulièrement et fréquemment, par petites gorgées, dès le réveil (afin d'humidifier la bouche) ainsi qu'au cours des repas (pour humecter et lubrifier le bol alimentaire et faciliter la déglutition), mais sans excès (une trop grande quantité de liquide remplirait l'estomac et réduirait l'appétit).

De la glace concassée, des petits glaçons (éventuellement préparés avec des jus de fruits non sucrés) ou des fruits congelés (raisins ou fraises en petits morceaux) exceptés en cas de paresthésie, et l'utilisation de brumisateurs d'eau thermale peuvent permettre de garder une bouche humide et fraîche.

La consommation de lait est recommandée car au-delà de ses propriétés d'humidification et de lubrification des muqueuses déshydratées, il neutralise les acides buccaux, réduit la solubilité de l'émail et participe à sa reminéralisation.

✦ **La texture de l'alimentation doit être adaptée** [1,5,8]. Les textures collantes, pâteuses, caoutchouteuses, épaisses (risotto, quenelles, ravioles), sèches, dures et fibreuses (certaines viandes et légumes) sont difficiles à avaler en cas de bouche asséchée. Il est conseillé de rappeler aux patients de privilégier :

- les préparations tendres et homogènes, les aliments coupés très finement, hachés, moulinés ou, si nécessaire, mixés (compotes) et rendus liquides en ajoutant du lait ou du bouillon de légumes (purées, parmentiers) permettant une mâche facilitée, un délitement en bouche sans effort et une déglutition plus aisée ;
- les textures savoureuses, en nappant les préparations de sauces (béchamel, jus de viande, mayonnaise, vinaigrette) ou en ajoutant des corps gras (beurre, margarine, lait, crème fraîche, liquide ou épaisse) pour ramollir, lier les ingrédients et donner de l'onctuosité ;
- les viandes moelleuses, très tendres accompagnées de sauce ;
- les préparations à base d'œufs associés à des herbes aromatiques (le basilic rafraîchit la sphère buccale) ainsi que les gratins faciles à manger ;
- l'association de légumes à texture souple (ou rendus plus tendres grâce à une cuisson plus poussée) aux féculents afin d'en faciliter la déglutition (brunoise de courgettes pour assouplir les pâtes) ;
- des yaourts crémeux et goûteux (spécialités dites "à la grecque").

✦ **La température des aliments doit également être adaptée** [2,5,7,8]. Elle doit être prise en compte dans le choix des collations. Il est aussi conseillé de modérer la température des plats ainsi que l'ajout d'épices piquantes et de consommer :

- des aliments à température ambiante ou tièdes ;
- des yaourts et des boissons lactées frais, des glaces (sauf contre-indications) qui procurent une sensation de fraîcheur ;
- des fruits et légumes rafraîchissants (concombre, melon, pommes…).

✦ **Certains aliments et boissons doivent être évités** [2,8] :

- l'alcool sous toutes ses formes et le tabac ;
- les boissons à base de caféine (café, thé, certaines boissons gazeuses) accentuant la sécheresse buccale ;
- les jus et liquides très sucrés (cariogènes) ;
- les aliments pouvant léser la muqueuse déjà fragile (très épicés, acides, salés, durs ou croustillants tels que la croûte de pain, les fruits secs…) ;
- les aliments aigres qui tendent à augmenter la production de salive alors que les denrées sucrées la diminuent ou la rendent visqueuse.

Quelques conseils complémentaires

✦ **La sécrétion salivaire peut être stimulée** par divers moyens : sucer des bonbons durs acidulés ou mentholés sans sucre, mâcher des gommes sans sucre, boire des eaux gazeuses citronnées, déposer quelques gouttes de jus de citron sur la langue avant le repas (excepté contre-indications).

✦ **Afin de lubrifier les muqueuses,** chaque repas peut être débuté par la prise de deux cuillères de crème fraîche ou autres matières grasses.

✦ **Les aliments secs** (biscuits) peuvent être trempés dans des liquides.

✦ **D'une manière générale, il est recommandé de fractionner l'alimentation** en mangeant en petites quantités, de faire des repas moins importants mais plus fréquents (quatre ou cinq repas et plusieurs collations[1]).

✦ **En cas d'apports alimentaires insuffisants et de risque de dénutrition,** un enrichissement de l'alimentation quotidienne doit être recommandé afin de fournir, sous un volume réduit, plus de calories et de protéines : privilégier les aliments riches en protéines (viandes, poissons, œufs, produits laitiers) et/ou enrichir les potages, les purées et les desserts avec du lait entier, des jaunes d'œuf, du fromage râpé ou du jambon mouliné. La prescription de compléments nutritionnels oraux (CNO) liquides peut se faire au moment opportun.

✦ **Il est recommandé d'utiliser des saturateurs et des humidificateurs d'atmosphère**, et de ne pas surchauffer les logements l'hiver [2,5,7,9].

Suggestions de recettes

Fraîches, onctueuses, veloutées, faciles à avaler, nutritives et rapides, ces recettes peuvent être proposées en cas de xérostomie, même en cas de petit appétit[1].

✦ **Tzatziki revisité.** Temps de préparation : 15 minutes. Ingrédients pour trois à quatre personnes : 1/2 concombre, 2 yaourts à la grecque (300 g), ciboulette, 1/2 citron, 1/2 gousse d'ail hachée finement, noix de muscade, 1 cuillère à café d'huile d'olive, 1,5 g de feuilles de menthe poivrée hachées, sel, poivre.

Références

[1] Filhine-Tresarrieu C. Xérostomie et radiothérapie cervico-faciale : conséquences et thérapeutiques actuelles. [Thèse diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire]. Nancy: Faculté de chirurgie dentaire, Université Henri-Poincaré, Nancy 1. 2010.

[2] Société canadienne du cancer. www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/dry-mouth/?region=qc#ixzz3x8XNMjte

[3] Aquilina-Arnold J, Grater-Nakamura C. La chimiothérapie : considérations pour les hygiénistes dentaires. Can J Dent Hygiene. 2008;42(5):241-8.

[4] European Food Information Council. La salive, un peu plus que de l'eau à la bouche. Décembre 2010. www.eufic.org/article/fr/artid/La-salive-un-peu-plus-que-de-leau-a-la-bouche/

[5] Pouillart P. Cancer : le comportement alimentaire des malades et consommation de produits laitiers. Chole-doc. 2015;146 :1-4. www.cerin.org uploads/media/146-cancercomportement-alimentairemalades-et-consommationproduits-laitiers.pdf

[6] May-Levin F, Rossignol G, Simon M. Alimentation et cancer. Comment s'alimenter pendant les traitements ? La Ligue contre le cancer. www.liguecancer.net/sites/

[7] Fondation contre le cancer. Alimentation des personnes atteintes de cancer. www.cancer.be/sites/default/files/publication/4.3.1%20Alimentation%20des%20personnes%20atteintes%20d'un%20cancer%20-%20BRO%20-%202014-12.pdf

Références

[8] Sauthier P et al. Bien manger pour mieux vivre pendant ses traitements. Fondation québécoise du cancer. Guides de la fondation québécoise du cancer. Conseils diététiques pour la personne en traitement contre le cancer. 2009. https://fqc.qc.ca/images/files/Brochure_Bien_manger_pour_mieux_vivre.pdf

[9] Pomies M. Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des cancers des VADS et sa collaboration avec le chirurgien-dentiste. [Thèse diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire]. Toulouse: Faculté de chirurgie dentaire, Université Paul-Sabatier, Toulouse III. 2015.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.



Tzatziki revisité.



Milkshake gourmand à la banane.

Éplucher le demi concombre, le râper et éliminer le jus. Dans une étamine ou un torchon fin, placer le concombre râpé et presser le au-dessus d'un bol. Sinon, éliminer le jus du mieux possible avec une cuillère.

Dans un récipient, ajouter la ciboulette et l'ail hachés très fin. Intégrer les yaourts à la grecque. Ajouter le sel, le poivre, le jus d'un demi-citron, la menthe poivrée hachée très finement et la muscade.

Réserver au réfrigérateur et servir très frais. La menthe poivrée infuse à froid, donc plus vous réservez au froid longtemps, plus le goût de la menthe poivrée sera fort.

À noter que la menthe poivrée est recommandée en cas d'affections de la sphère buccale de même qu'en cas de nausées. En cas d'aphtes, mucite ou gingivite, le citron est à déconseiller.

✦ **Milkshake gourmand à la banane.** Temps de préparation : 15 minutes. Ingrédients pour deux verres : 1 banane, 2 boules de glace à la vanille, 25 cL de lait demi-écrémé froid, 1 spéculoos, 125 mL de crème liquide entière froide, 18 g de sucre glace.

Verser la crème liquide dans un saladier/bol qui servira à battre la crème en chantilly et mettre au réfrigérateur. Dans le bol du blender (ou mixeur), mettre les deux boules de glace, le lait et la banane coupée en morceaux. Mixer. Verser le milkshake dans les verres. Lorsque le récipient et la crème sont bien froids, battre en chantilly ferme en incorporant progressivement le sucre glace. Se munir d'une poche à douille avec une douille cannelée et garnir les verres de chantilly juste avant de servir. Écraser le spéculoos et saupoudrer les verrines ou verres. Servir très frais. À noter qu'en cas de paresthésie, la glace est fortement déconseillée.

Une alimentation adaptée

La crainte des effets indésirables potentiels de la chimiothérapie ou de la radiothérapie est légitime et fréquente chez les patients atteints de cancer. La sécheresse buccale, en empêchant la communication, la salivation et l'alimentation présente d'importantes conséquences sur la cavité bucco-dentaire, sur le statut nutritionnel du patient, sur son état de santé et sur sa qualité de vie. Elle doit faire l'objet d'une attention particulière et d'une prise en charge multiprofessionnelle précoce, systématique et adaptée.

Afin de pallier et d'accompagner la xérostomie, le pharmacien d'officine, proche des patients et au carrefour des professionnels de santé, occupe une place privilégiée. Il peut les soutenir, les rassurer sur leurs inquiétudes, leur apporter les explications complémentaires et spécifiques dont ils ont besoin, leur rappeler les mesures hygiéno-diététiques à privilégier pour les aider à prendre goût à s'alimenter et les orienter vers des professionnels de santé spécialisés au moment approprié.

L'écoute et le partage d'informations peuvent aider les patients à mieux accepter la thérapeutique proposée et à appréhender avec confiance cette nouvelle étape. ◗

La coproculture ou l'examen bactériologique des selles

La majorité des diarrhées est spontanément résolutive et ne nécessite donc pas la prescription d'une coproculture. Cependant, une diarrhée aiguë avec forte fièvre ou un épisode diarrhéique survenant après un retour de voyage ou encore suite à une toxi-infection alimentaire collective peut conduite à réaliser l'étude bactériologique des selles. Les bonnes pratiques de prélèvement, de conservation et de réalisation conditionnent les résultats de cet examen délicat.

Mots clés - coproculture ; diarrhée bactérienne ; examen cytobactériologique des selles ; gastro-entérite ; toxi-infection alimentaire collective

Stéphane BERTHÉLÉMY
Pharmacien

Pharmacie de Cordouan,
24 avenue de la République,
17420 Saint-Palais-sur-Mer,
France

La coproculture ou examen cytobactériologique des selles correspond à l'ensemencement pratiqué à partir des fèces dans le but d'isoler et d'identifier, au sein d'une flore complexe *(encadré 1),* les agents pathogènes responsables d'une infection digestive, en particulier d'une diarrhée.

Une diarrhée peut avoir une cause non infectieuse (dysfonctionnement de l'absorption d'aliments, tumeur, médicaments, substances toxiques). Cependant les épisodes les plus fréquents sont d'origine microbienne : virale, bactérienne ou parasitaire.

Le but de la coproculture est de rechercher parmi la flore normale soit :

- des bactéries normalement absentes et pathogènes ;
- une espèce bactérienne anormalement dominante ;
- des bactéries entéropathogènes chez un porteur sain.

Une coproculture standard comprend la recherche de *Salmonella* spp., *Shigella* spp. et *Campylobacter* spp. La recherche de *Yersinia* spp. est recommandée chez l'enfant, l'adulte de moins de 20 ans et sur prescription spécifique chez l'adulte. D'autres bactéries comme *Clostridium difficile ou* certaines souches d'*Escherichia coli* ne sont recherchées que sur demande particulière du praticien [1].

Indications

La plupart des diarrhées sont spontanément résolutives et l'examen bactériologique des selles est alors totalement inutile. En effet, tous les épisodes de diarrhées ne sont pas infectieux et toutes les diarrhées infectieuses ne sont pas bactériennes. La majorité des gastro-entérites est d'origine virale. Il n'y a pas lieu de prescrire une coproculture en cas de diarrhées chroniques, excepté chez le patient immunodéprimé, car les diarrhées bactériennes sont rarement à l'origine d'épisodes persistants (plus de deux semaines) ; une parasitose ou une virose est souvent en cause [2].

✦ **La prescription d'une coproculture doit être envisagée** après avoir éliminé une cause non infectieuse de diarrhée grâce à l'examen clinique et l'interrogatoire [3]. Elle est indiquée en cas de diarrhée de plus de trois jours malgré un traitement symptomatique adapté et de diarrhée aiguë avec des signes cliniques évocateurs d'une origine bactérienne (fièvre > 40 °C, présence de glaires et/ou de sang dans les selles, fortes douleurs abdominales).

✦ **Certains contextes épidémio-cliniques imposent aussi la réalisation d'une coproculture lors de diarrhées :** retour d'un voyage récent en zone endémique,

Encadré 1. La flore digestive

✦ **Le tube digestif humain héberge environ 10^{12} bactéries,** essentiellement dans le côlon. Les selles sont composées de résidus alimentaires et de bactéries vivantes et mortes. Plus de 400 espèces sont présentes. Dans 1 g de matières fécales, il y a 10^{10} à 10^{11} bactéries viables. Sont présentes des espèces dominantes, des espèces sous-dominantes, des espèces fluctuantes selon les individus et des espèces en transit apportées par l'alimentation.

✦ **La flore est constituée à 99 % de bactéries anaérobies strictes :** bacilles à Gram - (*Bacteroïdes*, ou Gram + (*Bifidobacterium* ou *Clostridium*), cocci à Gram + (*Peptostreptococcus*). Les entérobactéries (flore sous-dominante aérobie), avec prédominance *d'Escherichia coli*, ne représentent que 5 à 10 % de cette flore (1 à $2{,}10^7$/g de selles).

✦ **La composition de la flore se modifie en fonction de l'âge et de l'alimentation :** le méconium du nouveau-né est stérile avant que sa flore varie selon qu'il est nourri au sein ou au biberon. La présence de *Staphylococcus aureus* est fréquente à l'état normal, mais en petite quantité [2].

Adresse e-mail :
sberthelemy17@wanadoo.fr
(S. Berthélémy).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.012

cas groupés de gastro-entérite ou toxi-infection alimentaire collective (TIAC) au cours de laquelle la recherche des bactéries se fait non seulement dans les selles mais également dans les aliments, les vomissements, voire le sérum du malade (toxine botulique).

✦ **Une coproculture peut également être demandée en cas de diarrhées par dysmicrobisme,** secondaires à un traitement antibiotique lors d'une suspicion de diarrhées à *C. difficile* dont les formes majeures sont la colite pseudo-membraneuse et la colite fulminante.

✦ **Enfin, des souches pathogènes seront recherchées lors d'un examen bactériologique des selles** en cas de syndrome cholériforme, de diarrhées sanglantes, de syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou de syndrome pseudo-appendiculaire [3].

Réalisation

Le prélèvement doit être réalisé si possible dans les premiers jours de la maladie, avant tout traitement antibiotique. Le patient doit indiquer s'il a effectué un voyage récent en précisant la date et le lieu. Il est important de lui signaler d'éviter charbon, paraffine, argile, antidiarrhéique et lavement baryté avant toute coproculture. Plusieurs étapes doivent être respectées afin d'obtenir un prélèvement adéquat :

- se laver les mains ;
- uriner avant d'effectuer le recueil (les selles ne doivent pas être souillées par les urines) ;
- recueillir les selles dès leur émission ; une aliquote de la selle du volume d'une noix est prélevée à l'aide d'une spatule, puis transférée dans un pot à coprologie propre à usage unique ; chez le nourrisson, le prélèvement se fait directement dans la couche ; un écouvillonnage rectal peut également être pratiqué, en particulier dans le cadre d'un syndrome hémolytique et urémique post-diarrhée ;
- prélever une partie des selles (surtout les parties glaireuses ou sanguinolentes et éventuellement les parasites visibles) ;
- acheminer le prélèvement le plus rapidement possible au laboratoire et en tout cas ne pas le conserver à une température comprise entre + 2 et + 8 °C au-delà de 12 heures, des germes comme *Shigella* ne supportant pas un séjour prolongé dans les selles.

Interprétation

Parmi les très nombreuses espèces bactériennes de la flore, seules certaines doivent être prises en considération comme agents pathogènes. L'intérêt d'une coproculture réside essentiellement dans la recherche de l'étiologie infectieuse d'un syndrome diarrhéique, plus exceptionnellement dans celle des bactéries à l'origine de diarrhées toxinogènes (aqueuses, abondantes et cholériformes) ou des bactéries à l'origine de diarrhées invasives (syndrome dysentérique) *(encadré 2)*.

L'examen macroscopique

L'examen macroscopique des selles est important pour orienter sur la physiopathologie de la diarrhée. Si les selles sont solides, il convient de rechercher la présence de sang, de pus ou de glaires. Des selles liquides avec présence de glaires sanglantes font penser à un syndrome dysentériforme tandis que l'aspect incolore ou "eau de riz" évoque un syndrome cholériforme.

L'examen microscopique

✦ **La coproculture permet la recherche des agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés en cas de diarrhée :** *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. ou *Yersinia* ; leur mise en évidence peut être considérée comme pathologique et conduire à la réalisation d'un antibiogramme.

✦ **Au retour d'un voyage en pays tropical,** en présence d'un syndrome cholériforme, il convient de rechercher *Vibrio cholerae*. D'autres bactéries peuvent toutefois être suspectées, notamment en cas de diarrhée aqueuse du voyageur ou "turista" *: E. Coli* entérotoxiques (ETEC) ou, plus rarement, *Plesiomonas shigelloïdes* et *Aeromonas*. Toutefois, leur recherche n'est pas réalisée en pratique courante.

✦ **En cas de diarrhée secondaire à une antibiothérapie,** *C. difficile* est le principal agent pathogène recherché. Il est responsable de diarrhées simples post-antibiotiques, de colites pseudomembraneuses ou fulminantes et de diarrhées nosocomiales. La plupart des épisodes diarrhéiques survenant à la faveur d'une antibiothérapie sont bénins, liés à une modification de la flore digestive, et se distinguent de la diarrhée à *C. difficile*, qui peut survenir pendant le traitement antibiotique ou plusieurs semaines après son arrêt. Les principaux antibiotiques responsables sont les bêtalactamines, la clindamycine et les fluoroquinolones, même si tous les antibiotiques sont *a priori* susceptibles d'être impliqués. Récemment, des souches de *Klebsiella oxytoca* ont été reconnues responsables de diarrhées sanglantes post-antibiotique, en particulier avec les pénicillines.

✦ **En cas de TIAC,** l'isolement d'un agent pathogène n'est pas indispensable. Cette infection est en effet définie par la survenue d'un syndrome gastro-intestinal (diarrhée et/ou vomissements) similaire chez au moins deux personnes ayant partagé un repas en commun. Une incubation courte (une à quatre heures) et un épisode non fébrile signent souvent la présence de *Staphylococcus aureus* et de *Bacillus cereus* ou de leurs toxines, qui seront recherchées dans les aliments et non dans les selles. Lorsque l'incubation est longue (12 à 72 heures), les bactéries responsables sont très souvent

Encadré 2. Les diarrhées

✦ **Les diarrhées toxinogènes** sont la conséquence d'une colonisation de la muqueuse intestinale par des bactéries entéro-toxinogènes qui élaborent des toxines se fixant spécifiquement sur les cellules de la muqueuse, stimulant ainsi l'hypersécrétion d'eau et d'électrolytes. Il est alors question de syndrome cholériforme, caractérisé par une diarrhée aqueuse avec des selles liquides profuses ("eau de riz") très fréquentes accompagnées, parfois, de quelques douleurs abdominales et de vomissements, aboutissant à la déshydratation. Il n'y a pas de fièvre.

Escherichia coli entéro-toxinogène (ETEC), agent de la "turista" ou diarrhée du voyageur, surtout présent dans les pays en voie de développement, entraîne une diarrhée de type cholériforme.

E. coli entéro-pathogène (EPEC) est responsable de diarrhées aiguës ou chroniques sanglantes et/ou fébriles principalement chez les nourrissons.

E. coli entéro-hémorragique (EHEC), encore appelé *E. coli* producteur de vérotoxines (STEC), se retrouve essentiellement dans la viande de bœuf contaminée ou le lait cru. Cette bactérie est responsable de colites hémorragiques sévères, d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU) et d'un purpura thrombotique thrombocytopénique. Elle doit être recherchée sur des selles sanglantes chez l'enfant.

Vibrio cholerae est responsable du choléra qui sévit actuellement surtout en Afrique et dans les pays en voie de développement. La contamination a lieu *via* l'eau et les aliments contaminés. La toxine cholérique secrétée dans l'intestin entraîne une violente diarrhée et des vomissements importants.

Aeromonas spp., retrouvée dans l'eau de boisson et les produits de la mer, provoque des diarrhées aiguës aqueuses, fébriles avec vomissements.

Plesiomonas sp., présent dans les eaux peu salées et peu froides, est responsable de diarrhées qui peuvent durer de quelques jours à six mois, cholériformes, parfois séro-sanglantes, et de colites pseudo-membraneuses. La contamination s'opère par consommation d'eau, de coquillages crus ou de poissons crus, par baignade en eaux contaminées ou encore manipulation d'amphibiens ou de reptiles.

✦ **La diarrhée infectieuse aiguë** est due à la pénétration dans la muqueuse, au niveau du côlon, de bactéries entéro-pathogènes invasives. Les selles contiennent alors du pus, du sang et du mucus ; il est question de syndrome dysentériforme. *Shigella* spp. est responsable de dysenterie bacillaire, endémique en région tropicale et due essentiellement à un manque d'hygiène. L'infection touche surtout les enfants de moins de 5 ans ; elle est caractérisée par des douleurs abdominales violentes, des vomissements et des diarrhées glairo-sanglantes, purulentes et hémorragiques. La fièvre est élevée et l'état général très altéré.

✦ **Le syndrome gastro-entérique** est la conséquence d'une infection par un germe toxinogène et entéro-invasif. Le germe pénètre la cellule épithéliale, traverse la muqueuse sans la détruire et se multiplie dans le tissu sous-muqueux où il entraîne une réaction inflammatoire. Surviennent alors les symptômes "classiques" des gastro-entérites aiguës : selles liquides, fréquentes avec vomissements, douleurs abdominales et fièvre parfois.

Salmonella spp. est la cause la plus fréquente de diarrhées aiguës bactériennes d'origine alimentaire. L'incubation est de 12 à 36 heures. La transmission se fait par les aliments (œufs, volailles, viandes hachées, laitages, fromages) ou par porteur sain travaillant dans la restauration collective. Elle déclenche une gastro-entérite avec diarrhées, fièvre, vomissements et douleurs abdominales pouvant entraîner une hospitalisation.

Campylobacter spp., de transmission alimentaire (volaille crue, lait cru, eau non et/ou mal chlorée), est la première cause de gastro-entérite bactérienne. L'infection se manifeste par des diarrhées liquides plus ou moins sanglantes et des douleurs abdominales avec signes d'altération de l'état général (fièvre, asthénie, anorexie).

Yersinia enterocolitica, dont la transmission se réalise par ingestion de viande de porc, lait et légumes crus, entraîne une gastro-entérite avec fièvre modérée, des diarrhées aqueuses parfois sanguinolentes, des douleurs abdominales et des vomissements [4,5].

Salmonella enteritidis, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium perfringens* (préparations à base de viande), *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Vibrio parahaemolyticus* (poissons crus ou mal cuits, fruits de mer notamment), ou encore *Plesiomonas shigelloïdes* (crustacés, poissons d'eau douce).

✦ **Une infection à *E. coli* entéro-hémorragique (EHEC)** doit être suspectée en cas de TIAC avec diarrhée sanglante. Face à un syndrome hémolytique et urémique, il convient aussi de rechercher cette bactérie. Fréquente en Amérique du Nord, elle est parfois rencontrée en France. Elle est retrouvée dans la viande bovine, le lait non pasteurisé, le cidre ou le jus de pomme. Les EHEC sont responsables de cas sporadiques ou d'épidémies de diarrhées, très souvent sanglantes, pouvant évoluer vers des pathologies plus graves comme le syndrome hémolytique et urémique ou le purpura thrombotique thrombocytopénique [3].

✦ **En cas de syndrome pseudo-appendiculaire,** pathologie assez rare, plutôt sporadique et qui touche préférentiellement les enfants de moins de dix ans, *Yersinia pseudotuberculosis* ou *Yersinia enterocolitica* sont couramment retrouvés.

✦ **Chez le patient infecté par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH),** on note la fréquence de *Campylobacter*.

✦ **Enfin, en cas de persistance de signes cliniques ou dans un contexte de voyage,** il est nécessaire de s'orienter vers le diagnostic d'une parasitose.

Références

[1] Dray X, Marteau P. Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte (avec le traitement) - Orientation diagnostique. La Revue du Praticien. 2006;56:1811-6.

[2] Lavigne JP. Diarrhées. Diagnostic, techniques et interprétation des examens bactériologiques. Microbiologie. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. Octobre 2005. www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/App-Digest/MIB_302_ed_diarrhees.pdf

[3] Société française de microbiologie. Rémic. Référentiel en microbiologie médicale 2015. 5e édition. Paris: Société française de microbiologie; 2015.

[4] Dupeyron C. Les diarrhées aiguës bactériennes : causes et mécanismes. Développement et Santé. 31 mars 1997. http://devsante.org/base-documentaire/medecine/les-diarrhees-aigues-bacteriennes

[5] Biomnis. Diagnostic des diarrhées bactériennes : la coproculture. Focus n° 15. www.biomnis.com

Remerciements
Merci à Véronique Annaix, maître de conférences des universités en biochimie, praticien hospitalier, Faculté de pharmacie d'Angers, pour sa relecture.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Évaluez-vous !

Sébastien FAURE
Professeur des Universités
UFR santé

département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Ce QCM vous permet de vérifier les connaissances acquises à la lecture du numéro d'*Actualités pharmaceutiques*.

1. Parmi les affirmations suivantes concernant l'ordonnance commentée, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?
- **A** ☐ La metformine provoque des hypoglycémies
- **B** ☐ La metformine doit être arrêtée avant toute radiographie avec injection de produit de contraste
- **C** ☐ Le gliclazide peut entraîner des hypoglycémies
- **D** ☐ La fièvre peut entraîner une modification de la glycémie

2. Parmi les fonctions ci-dessous, lesquelles concernent le rein ?
- **A** ☐ Filtration de médicaments
- **B** ☐ Régulation de l'équilibre hydrique
- **C** ☐ Synthèse d'érythropoïétine
- **D** ☐ Régulation de l'équilibre acido-basique (pH)
- **E** ☐ Synthèse de vitamine D

3. Quelle formule de calcul de la clairance rénale doit être utilisée pour l'ajustement des doses de médicaments ?
- **A** ☐ Cockcroft et Gault
- **B** ☐ MDRD *(modification of the diet in renal disease)*
- **C** ☐ CKD-EPI *(chronic kidney disease – epidemiology collaboration)*

4. Quels facteurs la formule de Cockcroft et Gault prend-elle en compte pour évaluer le débit de filtration glomérulaire (DFG) ?
- **A** ☐ Sexe
- **B** ☐ Âge
- **C** ☐ Indice de masse corporelle
- **D** ☐ Poids
- **E** ☐ Origine ethnique

5. Parmi les groupes de patients ci-dessous, lesquels sont particulièrement exposés au risque d'insuffisance rénale aiguë ?
- **A** ☐ Personnes de plus de 50 ans
- **B** ☐ Personnes de moins de 18 ans
- **C** ☐ Insuffisants hépatiques
- **D** ☐ Diabétiques de type II
- **E** ☐ Fumeurs

6. Quels sont les signes d'alerte d'une insuffisance rénale aiguë ?
- **A** ☐ Créatinémie ≥ 26,5 µmol/L
- **B** ☐ Glycémie ≥ 1,26 g/L
- **C** ☐ Pression artérielle ≥ 140-90 mmHg
- **D** ☐ Diurèse ≤ 0,5 mL/kg/h durant plus de 6 heures
- **E** ☐ Poids corporel ≥ 95 kg

7. Parmi les médicaments suivants, lesquels peuvent engendrer une insuffisance rénale aiguë par vasoconstriction des artérioles afférentes ?
- **A** ☐ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- **B** ☐ Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **C** ☐ Ciclosporine
- **D** ☐ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
- **E** ☐ Produits de contraste iodés

8. Parmi les médicaments suivants, lesquels peuvent engendrer des lithiases ou précipitations tubulaires de cristaux insolubles ?
- **A** ☐ Aciclovir
- **B** ☐ Méthotrexate
- **C** ☐ Indinavir
- **D** ☐ Sulfonamide
- **E** ☐ Amphotéricine B

9. Parmi les signes ci-dessous, lesquels évoquent une insuffisance rénale chronique ?
- **A** ☐ Asthénie
- **B** ☐ Anorexie
- **C** ☐ Peau grasse
- **D** ☐ Crampes
- **E** ☐ Dégoût de la viande

10. À partir de quel DFG une insuffisance rénale est-elle qualifiée de sévère ?
- **A** ☐ 90 mL/min/1,73 m^2
- **B** ☐ < 90 mL/min/1,73 m^2
- **C** ☐ < 60 mL/min/1,73 m^2
- **D** ☐ < 45 mL/min/1,73 m^2
- **E** ☐ < 30 mL/min/1,73 m^2

11. Parmi les molécules suivantes, lesquelles sont considérées comme à marge thérapeutique étroite ?
- **A** ☐ Digoxine
- **B** ☐ Lévothyroxine
- **C** ☐ Paracétamol
- **D** ☐ Lithium
- **E** ☐ Warfarine

12. Au Québec, avec la loi 41, que peuvent prescrire les pharmaciens ?
- **A** ☐ Un scanner
- **B** ☐ Un dosage sanguin de médicaments
- **C** ☐ Une radiographie
- **E** ☐ Un bilan lipidique

Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.013

13. Dans quelle indication la loi 41 permet-elle au pharmacien québécois de prescrire des antibiotiques dans des conditions pré-établies ?
A ☐ Endocardite
B ☐ Pneumonie
C ☐ Méningite
D ☐ Infection urinaire

14. Une jeune fille de 18 ans, blonde aux yeux bleus avec des taches de rousseur vient demander un renseignement à l'officine avant un voyage au Kenya. Que lui conseillez-vous ?
A ☐ Vous conseillez une photoprotection par écran 20
B ☐ Vous conseillez une photoprotection par écran 50
C ☐ Vous conseillez une consultation médicale pour mise en place d'une photoprotection médicamenteuse
D ☐ Vous déconseillez l'application de kétoprofène en cutané, gel que vient de lui prescrire son médecin traitant

15. Quels sont les facteurs pouvant déclencher une crise d'asthme chez un sportif asthmatique lors de l'exercice ?
A ☐ L'hyperréactivité bronchique
B ☐ La durée de l'exercice
C ☐ L'intensité de l'exercice
D ☐ La période d'exacerbation bronchique (contre-indication temporaire)
E ☐ La prise de paracétamol

16. Quels sont les médicaments du traitement de fond de l'asthme ?
A ☐ Les corticoïdes inhalés
B ☐ Les bêta-2 mimétiques d'action rapide
C ☐ Les antileucotriènes par voie orale
D ☐ Les antihistaminiques oraux
E ☐ La théophylline à libération prolongée

17. Parmi les drogues végétales suivantes, lesquelles ont un usage bien établi selon l'Agence européenne du médicament ?
A ☐ Racine de rhodiole
B ☐ Rhizome de gingembre
C ☐ Sommités fleuries de passiflore
D ☐ Rhizome de valériane
E ☐ Feuille de menthe

18. Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont exactes ?
A ☐ Les compléments alimentaires peuvent avoir des effets physiologiques
B ☐ Les compléments alimentaires présentent des effets thérapeutiques
C ☐ Les dispositifs médicaux à base de plantes peuvent alléguer des propriétés thérapeutiques
D ☐ Une plante médicinale traditionnellement utilisée depuis plus de 30 ans dont 15 ans dans un pays de l'Union européenne pour traiter une pathologie donnée pourra être un actif de phytomédicament
E ☐ Les phytomédicaments doivent démontrer leur efficacité pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché

19. Que recherche une coproculture standard ?
A ☐ *Salmonella* spp.
B ☐ *Shigella* spp.
C ☐ *Campylobacter* spp.
D ☐ *Yersinia* spp.
E ☐ *Clostridium difficile*

20. Parmi les affirmations suivantes concernant la xérostomie, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?
A ☐ Elle correspond à un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres suite à une diminution de la quantité de salive produite
B ☐ La radiothérapie est l'une des causes majeures de xérostomie
C ☐ La chimiothérapie n'est pas à risque de xérostomie
D ☐ Les conséquences de la xérostomie sur la cavité buccale sont irréversibles
E ☐ Des mesures d'hygiène bucco-dentaire doivent être conseillées

Réponses au QCM du n° 556

1C. La chlorhexidine est un antiseptique cationique qui précipite en cas de pH basique.

2B. Les établissements recevant du public (ERP) de 1re, 2e, 3e ou 4e catégorie doivent respecter les prescriptions techniques d'accessibilité applicables aux constructions neuves pour chaque mètre carré de chaque bâtiment.

3A, B, C. Les dispositions spécifiques relatives à l'aménagement des cheminements intérieurs et extérieurs d'une officine sont prévues pour faciliter l'accessibilité des patients déficients auditifs, visuels et moteurs.

4A, C, D. Après 60 ans, les causes les plus fréquentes de déficience visuelle sont le glaucome, la rétinopathie diabétique et la cataracte.

5B, D. Depuis mai 2009, la dénomination commune internationale (DCI) et le dosage doivent obligatoirement figurer en braille sur le conditionnement externe des médicaments.

6B, C. Il est possible d'indiquer le moment de prise d'un médicament à une personne aveugle à l'aide de repères tactiles (élastiques, agrafes, trombones) et audio (ex : étiqueteur vocal).

7B. La neuropathie optique sous éthambutol se manifeste en premier lieu par une altération de la vision des couleurs.

8B, C, D. La chloroquine, l'éthambutol et le topiramate nécessitent une surveillance ophtalmologique.

9A, B, D. Les corticoïdes sont responsables de glaucome, d'hypertonie et de cataracte.

10D. Les aminosides et le cisplatine sont susceptibles d'induire une perte d'audition bilatérale et irréversible.

11A, D. Certains diurétiques et les salicylates sont susceptibles d'induire des acouphènes.

12B, E. Le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide) est le répulsif cutané de référence. Chez la femme enceinte, l'utilisation de répulsifs corporels n'est pas recommandée en première intention. La perméthrine est notamment utilisée pour l'imprégnation des vêtements et des moustiquaires.

13A, B, C. Les répulsifs sont contre-indiqués chez le nourrisson de moins de 30 mois. Seules les spécialités contenant 20, 25 ou 30 % de DEET sont autorisées chez l'enfant de moins de 12 ans.

14A, B, E. Les diarrhées associées aux antibiotiques par déséquilibre du microbiote et les hypersensibilités sont les effets secondaires majeurs. Les diarrhées sont le plus souvent modérées et peuvent être prévenues ou limitées par la prise de probiotiques. Les hypersensibilités et intolérances aux antibiotiques sont fréquentes.

15A, B, E. Les paramètres à prendre en compte pour le dépistage du cancer de la prostate sont le toucher rectal, le dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) et l'âge du malade.

16A, C, D, E. Les effets secondaires principaux d'une hormonothérapie sont une baisse de la libido, une ostéoporose, une dysfonction érectile et des bouffées de chaleur.

17B, C. Parmi les signes évocateurs d'une hypersensibilité dentinaire, on peut noter : une douleur au niveau des dents, d'apparition et de disparition rapides, ainsi qu'une douleur vive lors du contact d'une crème glacée ou d'un produit acide contre les dents.

18A. Les dentifrices désensibilisants classiques à base de potassium sont efficaces sur l'hypersensibilité dentinaire. Toutefois, trois semaines d'utilisation régulière sont nécessaires avant que les effets ne soient ressentis.

19A, C, D, E. Les principales pathologies du rachis cervical sont le torticolis, l'entorse, l'arthrose cervicale et les névralgies cervicobrachiales.

20B, D. Le collier C4 ou mini-minerve est une orthèse rigide, dont le soutien est renforcé, qui s'utilise dans le cadre de pathologies graves, de traumatismes ou de chirurgie.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.